



№ 2 (63)
2023 р.
12 750 примірників
Передплатний індекс 37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія



Доктор медичних наук,
професор
Олексій Ковальов

**Атмосферні канцерогени
та рак під час війни
в Україні**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,
професор
Інна Гогунська

**Чи існує взаємозв'язок
між профілем безпеки
антигістамінних препаратів
і небезпечними наслідками
їх застосування**

Читайте на сторінці **16**



MD PhD медицини
Магдалена Арцімовіч

**Лікування алергічних
захворювань – це лише
блокада H₁-рецепторів?**

Читайте на сторінці **6**



**Звіт Європейського
респіраторного
товариства**

**Ведення пацієнтів
із тривалим COVID-19**

Читайте на сторінці **14**



- ✓ Подвійний ефект (анти-H₁ + анти-ФАТ)¹
- ✓ Ефект вже за 15 хвилин²
- ✓ Прийом – 1 раз на добу³
- ✓ Без снодійного ефекту, без кардіотоксичності⁴⁻⁹

1. Munoz-Cano R et al. The MASPAF Study. J Invest Allergol Clin Immunol. 2017;27(3):161-168. doi: 10.18176/jiac.0117. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27758758. 2. Masi R et al. Rupatadine and levocetirizine for seasonal allergic rhinitis: a comparative study of efficacy and safety // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010. Vol.136. № 8. P.796-800. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.Л. № UA/18949/01/01 від 10.09.2021). 4. Donado E et al. No cardiac effects of therapeutic and supratherapeutic doses of rupatadine. Br J Clin Pharmacol. 2010;69:401-410. 5. Giral M et al. CNS activity profile of rupatadine fumarate, a new dual receptor antagonist of platelet-activating factor (PAF) and histamine. Allergy. 1998;53(Suppl):131. 6. Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:562-627. 7. Bender BG et al. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:770-776. 8. Viannan E et al. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2007;22(5):289-297. 9. Barbano MJ et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. Neuropsychobiology. 2004;50:311-321.

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Перед призначенням ознайомитесь з повною зареєстрованою інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Рупафін (Р.Л. № UA/18949/01/01 від 10.09.2021). Даний матеріал є власністю ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» та використовується виключно співробітниками ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА».

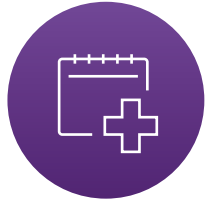
zENTIVA

ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» 02002 м. Київ, пр-т Броварський, 5-И, тел. +38 (044) 517-75-00

С1-ІНГІБІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)



С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹



С1-ІНГ, **понад 8 років досвіду** застосування в клінічній практиці²



1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп²



Можливість покращити **якість життя**³



Лікування, яке добре переноситься²

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу СІНРАЙЗ

Склад: діюча речовина: C1 inhibitor (human); **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при спадковому ангіоневротичному набряку. Інгібітор С1, отриманий з плазми. Код АТХ B06A C01. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур у дорослих і дітей (віком від 2 років) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих та дітей (віком від 6 років) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігалися після інфузії препарату Сінрайз в клінічних дослідженнях, були головний біль і нудота. Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні препарату Сінрайз, класифікуються за системно-органими класами MedDRA та абсолютною частотою. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$) і невідомо (не можна оцінити за наявними даними). Побічні реакції, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах: реакція підвищеної чутливості, головний біль, запаморочення, нудота, блювання, висип, еритема, свербіж, висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. Загалом безпека та переносимість препарату Сінрайз однакові у дітей, підлітків і дорослих. підозрювані побічні реакції. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** **Механізм дії.** Інгібітор С1 входить до складу надродини білків інгібітора серинової протеази, або серпіну. Основна функція серпінів полягає в регуляції активності серинових протеаз. Інгібітор С1 являє собою односторонній глікопротеїн, виявлений в плазмі, який в зрілому стані складається з 478 амінокислот із середньою молекулярною масою 105 кД. Інгібітор С1 інгібує систему комплементу шляхом зв'язування з C1r і C1s, двома активними ферментними субодинамиціями першого компонента системи комплементу (C1) в класичному шляху, а також з манозозв'язуючими лектинасоційованими сериновими протеазами в лектиновому шляху. Основним субстратом активованого ферменту С1 є C4; відсутність інгібування С1 призводить до зниження рівня C4. С1 є найбільш важливим інгібітором активації контакту і регулює контактну систему і внутрішній шлях коагуляції шляхом зв'язування та інактивації калікреїну і фактора XIIa. Оскільки ці шляхи є частиною посилених ферментних каскадів, без інгібітора С1 спонтанна або тригерна активація цих шляхів може призвести до безперешкодної активації та набряку. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці! **За рецептом. Виробник.** Такеда Мануфактурінг Австрія АГ, Австрія **Р. П. МОЗ України № UA/18748/01/01 від 11.05.2021 року.**

Джерела:

1. Maurer M, et al. Allergy. 2022 <https://doi.org/10.1111/all.15214>.
2. Сінрайз Р. П. МОЗ України № UA/18748/01/01 від 11.05.2021 року.
3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування
Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна»
за тел. (044) 390-09-09 Email: AE.Ukraine@takeda.com

ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09.
Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com

C-APROM/UA/CIN/0027



Клінічна настанова, заснована на доказах, «Спадковий ангіоневротичний набряк»

Частина 2: Лікування спадкового ангіоневротичного набряку в дітей, у вагітних та жінок, які годують груддю, підтримання та спеціалізований догляд пацієнтів

Продовження. Початок у № 1 (62), 2023 р., с. 3-7.

Лікування спадкового ангіоневротичного набряку (САН)-1/2 у дітей

Перебіг і клінічна картина САН у дітей

Генетичний дефект (мутація SERPING1) у разі САН-1/2 наявний уже під час народження, але симптоми в новонароджених і немовлят зазвичай не проявляються. Напади САН можуть виникнути в будь-якому віці, але зазвичай починаються в дитинстві або підлітковий період. У 50% усіх пацієнтів жіночої статі перші напади АН з'являються у віці до 12 років і в 90% – до 23 років. Серед осіб чоловічої статі напади САН у 50% проявляються до 13 років і в 90% – до 25-річного віку. Найпоширеніші і найбільш ранні напади в дітей починаються з АН шкіри. Абдомінальні напади в дітей часто можуть залишатися нерозпізнаними, оскільки абдомінальний біль є частою скаргою в дитячому віці. Унаслідок АН верхніх дихальних шляхів (ВДШ) у дітей може блискавично розвиватися асфіксія, що, імовірно, пов'язано з малим їх діаметром. Найбільш ранні прояви були описані в хлопчика віком 4 тижні. У підлітковому віці та під час статевого дозрівання частота й тяжкість епізодів АН можуть збільшуватися. Окрім того, тяжкість перебігу САН у дітей також корелює з віком початку захворювання. Так, що раніше проявляються перші симптоми САН, то тяжчим є подальший його перебіг. Також у дітей більш поширеною є маргінальна еритема, вона спостерігається з частотою 42-58% випадків. Її часто помилково діагностують як кропив'янку, що призводить до неправильного або недостатнього лікування.

Діагностика САН у дітей

З огляду на те що САН є генетично-детермінованим захворюванням з автосомно-домінантним типом успадкування, усе потомство пацієнта зі САН-1/2 має 50% шанс успадкувати його. Відповідно, усі новонароджені з позитивним сімейним анамнезом вважаються хворими до того моменту, поки діагноз САН, спричиненого дефіцитом функціонального білка-інгібітора C1-естерази (C1-INH), не буде виключено. У такому разі доцільним є ретельне спостереження за дитиною і рання діагностика, в ідеалі до появи клінічних симптомів САН, з метою забезпечення оптимального лікування. Тому ми рекомендуємо якомога раніше обстежувати дітей, народжених від батьків, хворих на САН-1/2 (Рекомендація 20). До завершення повного обстеження на САН-1/2 доцільним є вважати, що всі діти, народжені від батьків, хворих на САН-1/2, також мають цю хворобу.

Рекомендація 20

Рекомендовано якомога раніше проводити тестування новонароджених дітей, чий батьки хворі на САН-1/2, також тестуванню підлягають усі діти батьків зі САН.

Згода 98%, рівень доказовості (РД) D

Рівні комплементу, визначені в пуповинній крові доношених новонароджених, є нижчими, ніж у матері. Антигенний і функціональний рівні C1-INH становлять 70% і 62% рівнів дорослих відповідно. Тому під час ведення новонароджених із підозрою на САН важливо враховувати, що результати визначення вмісту комплементу в пуповинній крові можуть бути хибнопозитивними (низькими). Для оцінки рівня комплементу в периферичній венозній крові (сироватка/плазма) дітей немає референтних значень. Однак, з певними винятками, у разі САН-1/2 у дітей віком <1 року антигенний уміст і/або функціональна активність C1-INH є низькими. На відміну від цього визначення рівня C4 виявилось неінформативним для діагностики САН-1/2 у дітей віком <12 міс, оскільки рівень C4 у здорових немовлят часто є низьким.

Проведення генетичного аналізу підвищує надійність діагностики САН у дітей і може бути корисним у разі, коли біохімічні аналізи малоінформативні і відома генетична мутація в одного з батьків. Усі ранні тести на визначення рівня комплементу, проведені в дітей, народжених від батьків, хворих на САН-1/2, мають проводитися в дітей повторно у віці >1 року.

Пренатальна діагностика САН-1/2 не набула широкого поширення в клінічній практиці, через те що:

- мутації батьківського гена C1-INH у <10% випадків не визначаються;
- ідентичні мутації можуть бути пов'язані із суттєво різними фенотипами;
- прогрес терапії захворювання значуще поліпшив якість життя пацієнтів зі САН-1/2.

Усім дітям з АН і без уртикарної висипки (кропив'янки) рекомендоване визначення антигенного і функціонального рівня C1-INH і рівня C4.

■ **Коментар робочої групи:** Під визначенням антигенного рівня C1-INH мається на увазі визначення його концентрації в сироватці крові, ці терміни можуть використовуватися взаємозамінно.

Терапія САН у дітей

Аналогічно до дорослих, до всіх педіатричних пацієнтів зі САН-1/2 мають застосовуватися чіткий план дій і терапія на вимогу (Рекомендація 21). Сьогодні лише C1-INH і ікатибант схвалені для лікування 35 дітей зі САН на вимогу. Обидва препарати є ефективними, мають хороші переносимість і профіль безпеки. Під час абдомінальних епізодів САН може знадобитися парентеральне введення рідини, з огляду на підвищену сприйнятливості дітей до гіповолемії і зневоднення, та екстравазації рідини в черевну порожнину і просвіт кишечника, які можуть бути значними. Якщо концентрат C1-INH і ікатибант недоступні, перевагу рекомендовано віддавати плазмі, обробленій розчинником-детергентом (solvent detergent-treated plasma – SDP), порівняно зі свіжозамороженою плазмою (СЗП), однак обидва препарати вважають терапією другої лінії. Екаллантід ліцензований для застосування в підлітків у США.

Рекомендація 21

Рекомендовано якомога раніше проводити тестування новонароджених дітей, чий батьки хворі на САН-1/2, також тестуванню підлягають усі діти батьків зі САН.

Згода 98%, рівень доказовості (РД) D

Так само, як і в дорослих, перед проведенням медичних, хірургічних і стоматологічних процедур, пов'язаних із механічним впливом на верхні відділи дихальних шляхів і травного тракту, рекомендована передпроцедурна профілактика. C1-INH, отриманий із плазми (pdC1-INH), є препаратом першої лінії для передпроцедурної профілактики, препаратами другої лінії є атенуйовані андрогени короткими курсами, якщо концентрат C1-INH недоступний. У будь-якому разі має бути доступним лікування на вимогу, тому що короткострокова профілактика не є ефективною на 100%.

Показання до довготермінової профілактики (long term prophylaxis – LTP) у підлітків такі самі, як і в дорослих осіб. Рекомендованим засобом для дітей віком <12 років з метою LTP є pdC1-INH. Інтервали прийому і дозування можуть бути скориговані відповідно до індивідуальної відповіді. Якщо концентрат C1-INH недоступний, для LTP рекомендовано віддавати перевагу антифібринолітикам (транексамова кислота в дозі 20-50 мг/кг), порівняно з андрогенами, через їх краший профіль безпеки, однак багато хто ставить під сумнів ефективність і дані на підтримання їх використання відсутні. Амінокапронова кислота переноситься гірше, ніж транексамова.

■ **Коментар робочої групи:** Під скоригованим лікуванням треба розуміти корекцію лікуючим лікарем. Відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ України, амінокапронова кислота призначається дітям із 12 років, а транексамова кислота призначається дорослим пацієнтам, через відсутність клінічного досвіду застосування в дітей.

Андрогени не рекомендують для LTP у дітей і підлітків до настання стадії Таннера V. Застосування андрогенів потребує ретельного контролю безпеки. Потребу в LTP із застосуванням андрогенів і їх дозування слід регулярно переглядати. Початкова доза даназолу для дітей становить 2,5 мг/кг на добу з подальшим коригуванням, аж до зменшення проявів захворювання або досягнення максимальної переносимої або максимальної рекомендованої дози (максимальна разова доза становить 200 мг на добу). Терапія андрогенами асоційована з розвитком побічних ефектів, зокрема маскулінізацією і гіпогонадизмом у хлопчиків і порушенням менструального циклу в дівчат. Також можливий несприятливий вплив на поведінку дітей. Може виникати зменшення остаточної висоти зросту внаслідок передчасного закриття зони росту епіфіза.

Первинна профілактика та інші аспекти лікування САН у дітей

Так само, як і в дорослих, більшість нападів САН у дітей настає без очевидного тригера. Інфекції і механічні травми зазвичай є найчастішими ініціюючими тригерами АН в дитячому віці. Обов'язкова і рекомендована вакцинація для дітей є безпечною, а профілактика інфекцій може зменшити частоту нападів. Медичні препарати, які можуть спричинити АН як побічну дію, рідше застосовують у дітей. Терапія інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ) у дитячому віці не рекомендована. Окрім того, сучасні дані свідчать, що прийом оральних естрогенумісних контрацептивів, який стає дедалі поширенішим у світі, може стати тригером для розвитку нападів, тому застосування таких контрацептивів рекомендовано уникати. Гормональна контрацепція прогестероновими таблетками може стати корисною для багатьох молодих жінок із САН-1/2 або принаймні не має збільшувати ризик частіших нападів. Інші тригери, такі як надмірні фізичні навантаження, пов'язані з механічною травмою і емоційним напруженням (стрес), є невід'ємними складовими дитинства і підліткового віку. Обмеження потенційних тригерів призведе до обмеження життєдіяльності і способу життя і тому має бути індивідуалізованим і застосовуватися зі здоровим глуздом. Метою лікування САН-1/2 у будь-якому віці є нормалізація життя пацієнтів.

Належне інформування пацієнтів і членів їхніх родин є дуже важливим у підтриманні відповідного способу життя, аби уникнути ускладнень. Вихователі, вчителі і медичний персонал, які відповідають за дитину в дитячій установі чи школі, мають отримувати інформацію про це захворювання в письмовій формі з порадами щодо заходів у разі розвитку нападу САН, у тому числі з невідкладними заходами в разі набряку ВДШ. C1-INH або ікатибант для невідкладного застосування має завжди бути в наявності вдома, у школі та під час поїздок, у тому числі під час шкільних екскурсій. Обов'язково треба розробити план дій із надання невідкладної медичної допомоги; родина пацієнта і місцевий медичний заклад мають бути забезпечені засобами лікування для невідкладної допомоги, і це теж треба внести в план лікування. Усі пацієнти зі САН можуть потребувати препаратів крові людини. Тому значна кількість експертів погоджуються, що всі пацієнти зі САН мають отримати щеплення від гепатиту А і В. Потрібно розглядати

Продовження на стор. 4.

Клінічна настанова, заснована на доказах, «Спадковий ангіоневротичний набряк»

Продовження. Початок на стор. 3.

для всіх пацієнтів отримання вакцини проти грипу та інших планових щеплень.

Лікування САН 1/2 у вагітних і жінок, які годують груддю

Перебіг і клінічна картина САН у вагітних і жінок, які годують груддю

Анатомічні, фізіологічні і гормональні зміни під час вагітності можуть впливати на прояви, перебіг і лікування САН-1/2. Вагітність може пом'якшити, або посилити активність перебігу захворювання, або ніяк не вплинути. Нечасто, але симптоми САН-1/2 можуть уперше проявитися саме під час вагітності. При цьому частота нападів під час попередніх вагітностей лише частково має прогностичне значення щодо наступних вагітностей.

Вагітні пацієнтки зі САН-1/2 потребують пильного догляду і ретельного спостереження, у тому числі спеціаліста з лікування САН. Пацієнтку необхідно спостерігати в тісному контакті зі спеціалістами відповідних медичних спеціалізацій. Пологова діяльність і пологи лише в нечастих випадках можуть стати тригером для розвитку АН, який може настати або в пологах, або в перші 48 год після них. Тому обов'язковим є ретельне спостереження щонайменше протягом перших 72 год після пологів. Грудне вигодовування може бути пов'язане зі збільшенням кількості нападів САН у матері, у тому числі з абдомінальними симптомами і набряком обличчя, але воно все одно рекомендується, з огляду на те що це корисно для немовляти.

Догляд у разі кесаревого розтину, особливо якщо є потреба в інтубації, має проводитися так само, як і за будь-яких інших хірургічних втручань у пацієнтів зі САН-1/2.

Діагностика САН у вагітних і жінок, які годують груддю

У здорових жінок рівень C1-INH у плазмі знижується під час вагітності та нормалізується після пологів. Таким чином, показники функції C1-INH, білка C1-INH і C4 з метою діагностики САН-1/2 під час вагітності потрібно інтерпретувати з обережністю. Рекомендується повторити аналізи після пологів, щоб підтвердити діагноз САН.

Терапія САН у вагітних і жінок, які годують груддю

Концентрат C1-INH – препарат першої лінії для терапії САН-1/2 у вагітних і жінок, які годують груддю, оскільки він безпечний і ефективний (Рекомендація 22). Застосування екалантиду, ланаделумабу і беротралстату під час вагітності заборонене і не рекомендоване, оскільки сьогодні немає опублікованого досвіду. Незважаючи на протипоказання в інструкції, є поодинокі повідомлення про застосування ікатибанту під час вагітності без даних про побічні ефекти для матері чи плода. Якщо C1-INH недоступний, рекомендоване застосування SDP. СЗП рекомендовано, якщо SDP недоступна.

Рекомендація 22

Рекомендовано використовувати C1-INH для лікування епізодів АН у вагітних і жінок, які годують груддю.
Згода 100%, РД D

Перед будь-яким втручанням, що супроводжується ризиком нападів, таким як біопсія ворсин хоріону, амніоцентез та індукований хірургічний аборт, рекомендується передпроцедурна профілактика, бажано концентратом C1-INH. Крім того, концентрат C1-INH має бути доступний і застосовуватися негайно за перших симптомів АН. Рекомендується вести пологи в стаціонарі, якщо немає надійних заходів для швидкого й ефективного лікування нападів САН. Дані літератури свідчать, що в дуже малої кількості жінок під час перейм і пологів розвивався АН. Тому рутинна передпроцедурна профілактика перед неускладненими пологами не є обов'язковою, але концентрат C1-INH має бути доступним для застосування на вимогу. Введення концентрату C1-INH для передпроцедурної профілактики рекомендується перед пологами, якщо симптоми часто

повторюються протягом третього триместру, а в анамнезі пацієнтки є набряк статевих органів, спричинений механічною травмою, під час пологів із застосуванням акушерських щипців або вакуум-екстрактора. Перевагу потрібно віддавати вагінальним пологам, тому що хірургічне втручання чи загальна анестезія можуть потребувати ендотрахеальної інтубації. Перед кесаревим розтином рекомендована передпроцедурна профілактика концентратом C1-INH та епідуральна анестезія, тоді як інтубації рекомендовано уникати. Якщо ж вона планується, передпроцедурна профілактика є обов'язковою (Рекомендації 10, 11).

LTP може бути показана під час вагітності, особливо в жінок, в яких спостерігають почастищення нападів. Для таких пацієнток концентрат C1-INH вважається безпечним і ефективним варіантом лікування. Антифібринолітики можуть розглядатися, якщо концентрат C1-INH недоступний, але їхня ефективність не доведена. Терапія андрогенами протипоказана, оскільки вони проникають крізь плаценту. Найпоширенішим побічним ефектом є маскулінізація плода жіночої статі. Перед призначенням андрогенів годування груддю потрібно перервати. Саме припинення лактації може зменшити частоту нападів. C1-INH, отриманий із плазми, вважається найкращою терапією для лікування на вимогу, короткострокової і довгострокової профілактики під час лактації. Андрогени й антифібринолітики проникають у грудне молоко. На відміну від андрогенів транексамова кислота була визнана безпечною під час грудного вигодовування.

Підтримання пацієнта, домашнє і самостійне лікування, а також інші міркування щодо ведення пацієнтів зі САН

Підтримання пацієнтів

Організації пацієнтів і групи підтримання надають допомогу пацієнтам зі САН, особам, які доглядають за ними, і членам сімей. Їхня мета – щоб пацієнти в усьому світі мали достатньо ресурсів для контролю симптомів САН та повноцінного життя у школі, на роботі та в стосунках. НАЕі, основна міжнародна організація для груп пацієнтів зі САН в усьому світі, і національні асоціації САН мають активні інформаційні веб-сайти для пацієнтів і медичних працівників. НАЕі запустила рух, спрямований на підвищення обізнаності та знань про САН серед урядів, органів охорони здоров'я та медичних працівників, а також на визнання САН як серйозного інвалідизуючого потенційно небезпечного для життя хронічного захворювання, яке потребує своєчасної точної діагностики й ефективного лікування.

Організації пацієнтів також працюють над виявленням і вирішенням незадоволених потреб у лікуванні САН, що охоплює розробку безпечних і добре переносимих нових профілактичних методів лікування та лікування на вимогу, оптимізацію наявних довгострокових профілактичних методів лікування та лікування на вимогу (наприклад, за допомогою досліджень діапазону дозування та педіатричних досліджень), підвищення доступності сучасних варіантів лікування в усьому світі, особливо в країнах із низьким рівнем доходу, наголошуючи на необхідності самообслуговування, індивідуальних планів дій, ранньої терапії та дослідження. Інформація, отримана з інтернету, не завжди є точною та достовірною; однак НАЕі надає перевірену, оновлену та науково обґрунтовану інформацію та є якісним ресурсом для навчання пацієнтів.

Індивідуальні стратегії лікування

Ураховуючи що САН-1/2 є непередбачуваним, болісним і небезпечним для життя станом, який може спричинити величезний стресовий тягар для пацієнтів та їхніх сімей, треба скласти індивідуальний план лікування, розроблений шляхом спільного прийняття рішень (Рекомендація 23).

Індивідуальні плани лікування мають передбачати профілактичні заходи, а також домашній догляд

і самолікування. У таких планах мають бути передбачені заходи з невідкладної медичної допомоги (на вимогу) з чіткими інструкціями щодо фармакологічної терапії АН. У пацієнтів зі САН мають бути при собі лікарські засоби для терапії на вимогу та ідентифікаційна картка САН з інструкціями щодо лікування нападу. Хворі, що отримують LTP також потребують плану дій і доступної терапії на вимогу. Пацієнти мають бути належним чином підготовлені до хірургічного втручання, стоматологічної роботи та процедур. Хірурги, стоматологи та спеціалісти з проведення процедур також мають бути проінформовані про необхідність короткочасної профілактики, якщо процедура проводиться в безпосередній близькості від дихальних шляхів. Рекомендується спільне з експертом зі САН лікування пацієнта.

Рекомендація 23

Ми рекомендуємо всім пацієнтам зі САН розробити план дій.
Згода 98% РД

ДСАН – це рідкісна складна непередбачувана та руйнівна хвороба, що триває все життя та впливає на нього. Ефективна терапія САН потребує комплексного лікування і догляду, який має бути доступним для всіх пацієнтів (Рекомендація 24). Інтегроване управління САН має на меті поліпшити догляд за пацієнтами за рахунок оптимізованої координації наданих послуг. Це допомагає поліпшити результати лікування пацієнтів і дає можливість застосовувати проактивний підхід до виявлення, профілактики та лікування потенційних ускладнень.

Рекомендація 24

Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти зі САН мали доступ до комплексної інтегрованої допомоги.
Згода 100%, РД D

Потреба в спеціалізованому догляді пацієнтів зі САН

Пацієнти зі САН заохочуються до пошуку фахівця, який має специфічні знання та досвід. Усі пацієнти зі САН мають лікуватися в спеціаліста зі специфічними експертними знаннями щодо САН (Рекомендація 25).

Пацієнти зі САН мають чимало перешкод в отриманні оптимальної допомоги, а саме: запізнити встановлення правильного діагнозу; низький рівень знань і недостатній досвід лікування САН у лікарів; обмежений час на спілкування пацієнтів із лікарем під час візиту; відсутність порозуміння між пацієнтами та їх лікарями щодо пріоритетів у лікуванні захворювання; бюрократичні бар'єри на шляху отримання пацієнтом відповідного лікування, а також відсутність належної терапії в їхній країні. Вартість і доступ до терапії також можуть бути проблемою для пацієнтів. Лікарі – експерти зі САН можуть допомогти подолати ці перешкоди.

Допомогу мають надавати центри комплексного лікування, які мають досвід у лікуванні САН. Ця настанова визнає той факт, що в усьому світі недостатньо лікарів – експертів зі САН та відповідних центрів, і підтримує всі зусилля, спрямовані на зміну цього, наприклад, через мережу GA²LEN/НАЕі референтних центрів АН (ACARE).

Рекомендується, щоб пацієнти зі САН проходили медичне обстеження принаймні раз на рік. Уперше діагностованих пацієнтів і тих, хто перебуває на довгостроковій профілактиці, потрібно оглядати через коротші проміжки часу, доки не буде досягнуто контролю захворювання. Пацієнтів, які приймають андрогени, необхідно продовжувати оглядати двічі на рік. Оцінка під час наступних візитів має охоплювати огляд задокументованої пацієнтом активності захворювання, впливу та контролю, а також частоти використання й ефективності лікування нападів набряку на вимогу. Необхідно провести фізичне обстеження пацієнта та відповідну лабораторну оцінку.

Відділенням невідкладної допомоги та іншим медичним закладам, які надають невідкладну допомогу, настійно рекомендується розробити та впровадити алгоритми лікування АН та навчити свій персонал ефективно розпізнаванню й лікуванню нападів САН гортані та черевної порожнини.

Рекомендація 25

Рекомендовано, щоб лікування пацієнтів здійснював фахівець, який має досвід у веденні САН.

Згода 100%, РД D

Самостійне і домашнє лікування

Вміння самостійно вводити препарати має вирішальне значення для ефективної терапії на вимогу з метою раннього лікування нападів САН. При цьому ефективність залежить не від застосованих на вимогу медичних препаратів, їй сприяє практичне вміння самостійно чи за допомогою партнера вводити препарат. Аналогічно, самостійне введення сприяє ефективності ЛТР.

Рекомендовано, щоб усі пацієнти зі САН застосовували домашню самостійну терапію. Усі пацієнти, які отримують лікування на вимогу, ліцензоване для самостійного введення, мають пройти навчання самостійному введенню препаратів (Рекомендація 26).

Необхідність відвідувати медичний заклад для отримання лікування на вимогу може призвести до затримки лікування, тривалого спостереження та невідповідної терапії. Навчання самостійному лікуванню в ідеалі має проходити й партнер із домашньої терапії, тобто член сім'ї чи близька людина, які можуть підтримати, порадити та ввести препарат, коли пацієнт не в змозі або нездатний це зробити сам, або відчуває дискомфорт у разі самостійного введення. Домашня терапія зменшує тяжкість і тривалість нападів САН, знижує хворобливість і інвалідність, а також може поліпшити якість і продуктивність життя. Крім того, у разі застосування домашнього лікування та самостійного введення препарату пацієнтом значно знижується вартість лікування.

Рекомендація 26

Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти, які отримують лікування на вимогу і мають дозвіл на самостійне введення, пройшли навчання самостійному лікуванню.

Згода 98%, РД D

Домашнє лікування також підходить для дітей зі САН, де є відповідальний дорослий, який бажає пройти навчання щодо надання цього типу терапії. Досвід лікування гемофілії свідчить про те, що дітей корисно заохочувати до активної участі на ранніх стадіях їх лікування, а підшкірне і внутрішньовенне самостійне введення було продемонстровано як можливе та безпечне для пацієнтів віком від 8 років. Похилий вік не є протипоказанням для домашнього лікування, якщо пацієнти і/або помічники з домашнього лікування можуть безпечно й ефективно проводити терапію. Підшкірний шлях введення препарату може забезпечити зручніше введення в усіх вікових групах.

Раннє лікування нападу має вирішальне значення в разі залучення ВДШ (наприклад, язика, задньої частини глотки, язичка, гортані та голосових зв'язок). Пацієнти мають вводити собі препарат самостійно протягом очікування госпіталізації. Надзвичайно важливо спонукати всіх пацієнтів звернутися по подальшу допомогу відразу після введення препарату. Набряк ВДШ може прогресувати або відновлюватися, тому може знадобитися повторне введення дози препарату. Звернення по невідкладну допомогу після терапії має важливе значення для зниження ризику асфіксії.

Уникнення тригерів

Відома значна низка станів і передумов, здатних стати тригерами розвитку епізодів САН. Травмування, випадкове чи пов'язане зі стоматологічними, медичними або хірургічними процедурами, може призвести до епізоду АН. Треба уникати застосування естроген-умісних оральних контрацептивів і гормонозамісної терапії, оскільки це може також ініціювати напади САН. Гормональна контрацепція прогестероновими препаратами може виявитися корисною для багатьох

жінок зі САН-1/2. Антигіпертензивні препарати, зокрема іАПФ, можуть збільшувати частоту або пришвидшувати напади САН, тому їх застосування потрібно категорично уникати. Іншими тригерами можуть стати психологічний стрес, втома, лихоманка та менструальний цикл. Усі пацієнти зі САН мають бути проінформовані про тригери, які можуть зумовити напади (Рекомендація 27).

Пацієнти мають бути обізнані про потенційні тригери, щоб зменшити ризик появи нападів. Однак більшість нападів є непередбачуваними і не спричинені тригерами. Тому лікарі не мають підтримувати надмірне уникнення підозрюваних тригерів, щоб не обмежувати нормальне життя пацієнта. Вакцинація проти грипу може зменшити ризик інфекції ВДШ і, можливо, їх набряк. Професійний стоматологічний догляд може зменшити ризик видалення зубів, потребу в агресивних стоматологічних процедурах і запобігти гострому або хронічному запаленню ротової порожнини, що може знизити ризик нападів.

Пандемія COVID-19, спричиненого коронавірусом типу 2 (SARS-CoV-2) з тяжким гострим респіраторним синдромом, викликала багато запитань і спричинила невпевненість у пацієнтів зі САН і медичних працівників, які ведуть цих пацієнтів. Питання передусім стосуються ризику інфікування, посилення тяжкості захворювання COVID-19, підвищення активності САН через SARS-CoV-2-інфекцію, модифікації перебігу COVID-19 через застосування схваленої терапії САН та впливу вакцин проти COVID-19 на пацієнтів зі САН. Сьогодні доступні мінімальні дані, щоб відповісти на ці запитання та розв'язати ці проблеми. Початкові дані з Бразилії, Франції та Туреччини не показали значного підвищення активності САН-1/2 під час або після COVID-19, хоча деякі пацієнти, які застосовували лише терапію на вимогу, повідомили про підвищення активності САН. В іще неопублікованому рукопису не наведено жодних доказів того, що пацієнти зі САН мають більший ризик зараження або серйозної інфекції, а також побічних ефектів вакцини, за базою даних НАЕ-А. У нещодавньому опитуванні, проведеному в Нідерландах, після введення 111 доз вакцин проти COVID-19 було повідомлено про 11 нападів, 6 із яких виникли більш ніж через 48 год після вакцинації. Повідомлялося, що 7 нападів були легкими, 4 – оцінені як помірні та за більшості нападів проводили лікування на вимогу. Більшість нападів виникала в пацієнтів, хвороба яких не контролювалася належним чином (оцінка в тесті контролю ангіоневротичного набряку (АЕСТ) <10). Ці початкові дані підкреслюють важливість оптимального контролю САН-1/2, особливо під час пандемії, по-перше, для мінімізації ризику нападу і, по-друге, щоб зменшити потребу відвідувати заклади з надання невідкладної допомоги через потенційно підвищений ризик зараження COVID-19.

Рекомендація 27

Ми рекомендуємо проінформувати всіх пацієнтів про можливі тригери, пов'язані з розвитком АН

Згода 100%, РД D

Сімейний скринінг і САН

САН-1/2 – генетичне захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування. Відповідно, члени родини хворого, у тому числі бабусі й дідусі, батьки, брати й сестри, діти й онуки, мають пройти скринінг на функцію C1-INH, рівень білка C1-INH і C4 у плазмі (Рекомендація 28).

Пізня діагностика призводить до хворобливості та зниження якості життя через несвоєчасне впровадження відповідної терапії. Існує ризик того, що перший напад САН може вразити дихальні шляхи або черевну порожнину та спричинити асфіксію або не потрібне хірургічне втручання. Після встановлення діагнозу САН потрібно призначити терапію на вимогу, яка буде доступною в разі першого та наступних нападів, навіть якщо їх ще не було.

Рекомендація 28

Ми рекомендуємо проводити скринінг серед членів родини пацієнтів зі САН.

Згода 100%, РД D

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Микичак Ірина Володимирівна – заступниця міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;

Чоп'як Валентина Володимирівна – завідувачка кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, заступниця голови робочої групи з клінічних питань;

Бісюк Юрій Анатолійович – професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;

Бондаренко Анастасія Валеріївна – завідувачка кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Європейської медичної школи Міжнародного європейського університету;

Волошина Ірина Володимирівна – професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету, д. мед. н., членкиня правління ГО «Академія Сімейної Медицини України»;

Волоха Алла Петрівна – завідувачка кафедри дитячих інфекцій та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;

Давидова Юлія Володимирівна – керівниця відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», д. мед. н., професор;

Заболотна Діана Дмитрівна – керівниця відділу ринології та алергології ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України», д. мед. н., професор;

Забродська Людмила Валеріївна – завідувачка Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України» (за згодою);

Костюченко Лариса Василівна – професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

Ліщук-Якимович Христина Олександрівна – доцент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

Лоскутов Олег Анатолійович – завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор (за згодою);

Орел Юрій Глібович – професор кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н.;

Телішевська Уляна Дмитрівна – доцент кафедри ортопедичної стоматології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

Хіміч Тетяна Юріївна – доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Харківського національного медичного університету.

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна – начальниця відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступниця голови робочої групи з методологічного супроводу;

Шилкіна Олена Олександрівна – заступниця начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти:

Кайдашев Ігор Петрович – проректор із наукової роботи Полтавського державного медичного університету, Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, Заслужений діяч науки і техніки України, д. мед. н., професор;

Коваль Галина Данилівна – професор кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, д. мед. н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік.

Текст адаптовано й уніфіковано згідно зі стандартами тематичного випуску медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст клінічної настанови: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2022_12_22_kn-san.pdf

Лікування алергічних захворювань — це лише блокада H₁-рецепторів?

21-22 квітня 2023 року відбувся V Україно-польський конгрес, основною темою якого стали інноваційні технології в оториноларингології. Програма Конгресу була дуже насиченою, зареєструвалися понад 2 тис учасників, а доповідачами виступили фахівці провідних клінік України й Польщі. Онлайн-трансляція здійснювалася одночасно на території обох країн. Великий блок програми Конгресу був присвячений лікуванню алергічних захворювань (АЗ), у тому числі за допомогою нових препаратів, які мають ширший спектр дії і пригнічують алергічний процес не лише за рахунок блокади H₁-гістамінових рецепторів, але й завдяки іншим механізмам. Доповідь «Алергічний риніт – антигістамінні препарати або лише блокада H₁-рецепторів?» було представлено польською фахівчицею Магдаленою Арцімовіч (кафедра оториноларингології, хірургії голови та шиї Варшавського медичного університету, Польща).

Ключові слова: алергічний риніт, антигістамінні препарати, фактор активації тромбоцитів, рупафін.



Магдалена Арцімовіч

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), останніми роками спостерігають різке зростання числа АЗ, у тому числі бронхіальної астми (БА). Це може бути пов'язано зі зміною клімату і впливом факторів довкілля, серед яких як сезонні (пилки квітучих рослин), так і цілорічні (цвілеві гриби) алергени.

Згідно з даними дослідження ЕСАР II, за останні 10 років захворюваність на алергічний риніт (АР) серед дітей і дорослих зросла на 15-20%, і тепер половина населення віком від 6 до 17 років страждає на це захворювання. Також прискорилися темпи і частота розвитку atopічного маршу за рахунок порушення бар'єра шкірних покривів, слизової оболонки носа, дихального тракту.

Важливу роль у розвитку atopічного маршу відіграє мікробіом людини і його зміни, характерні для харчових алергій і atopічного ураження шкіри в немовлят, які в дорослому віці переходять у такі захворювання, як АР, кропив'янка, БА.

Найчастіше доводиться стикатися з АР, в основі якого лежить IgE-залежне запалення на тлі впливу алергену з розвитком такої характерної симптоматики, як закладеність носа і виділення, набряк, слюзотеча, а також свербіж, що значно знижує якість життя.

Згідно з положеннями основного міжнародного документу з лікування АР — ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; Алергічний риніт і його вплив на астму), на який спираються фахівці багатьох країн, що займаються лікуванням пацієнтів з АЗ, АР класифікують на інтермітуючий і персистувальний, сезонний і цілорічний, залежно від вираженості симптомів — на легкий, середній і тяжкий, і за ступенем компенсації — на неконтрольований, добре контрольований і частково контрольований.

Пацієнти з АР, як системним АЗ, матимуть позитивні шкірні алергологічні тести та IgE у сироватці крові на відміну від пацієнтів з локальним АР, і це важливо враховувати в діагностиці.

У 70% пацієнтів з АР спостерігають очні симптоми: свербіж, слюзотеча, почервоніння очей, але без зниження гостроти зору і реакції на світло, що відрізняє очні симптоми АР від інших офтальмологічних захворювань. Також у пацієнтів з АР дуже

часто спостерігається БА, тому вкрай важливо виявляти коморбідність у цій групі хворих.

Критерії діагностики АР

- Базові симптоми. Важливо пам'ятати, що вони двобічні. Якщо має місце одностороннє ураження, мова не йдеться про АР, і необхідно провести діагностичний пошук.
- Позитивні прик-тести.
- Характерні зміни під час риноскопії (переважно під час ендоскопічного дослідження).
- Виявлення специфічних IgE-антитіл в сироватці крові або слизовій оболонці носа.

АР — це мультиморбідне, а значить, міждисциплінарне захворювання, тому пацієнта має вести не лише імунолог-алерголог, а й педіатр, а також оториноларинголог із метою проведення диференційної діагностики та виявлення супутніх захворювань. Також для оцінки вираженості симптомів активно використовують візуально-аналогову шкалу (ВАШ), яка допомагає як лікарю, так і пацієнту визначити рівень вираженості симптомів за тих чи інших умов.

Фази алергічних реакцій

Перш ніж розглянути лікування АР, необхідно зупинитися на фазах алергічних реакцій і механізмах, притаманних кожній із них, отже:

1. Рання фаза — розвивається через кілька хвилин після контакту з алергеном. Відбувається дегрануляція опасистих клітин із виділенням гістаміну і розвитком характерної симптоматики (слюзотеча, свербіж). Але крім гістаміну важливу роль відіграє фактор активації тромбоцитів (platelet-activating factor, PAF), який впливає на еозинофіли, сприяючи закладеності носа і підвищенню реактивності слизової оболонки.

2. Пізня стадія — клітинне запалення. Залучення еозинофілів, базофілів, моноцитів, лімфоцитів.

Крім опасистих клітин PAF також виділяється з базофілів, призводячи до розширення судин і розвитку таких симптомів, як свербіж, подразнення, кашель і водянисті виділення. PAF також має велике значення в разі алергічних реакцій, що загрожують життю, — він стимулює один із процесів, які супроводжують анафілактичну реакцію. Значно збільшує проникність судин, що призводить до набряку і можливого розвитку асфіксії. У слизовій оболонці носа PAF найперше відповідає за розвиток набряку та закладеності носа. Згідно з результатами досліджень, PAF також впливає на дегрануляцію еозинофілів із виділенням інших субстанцій, які вже відповідають за збільшення реактивності бронхів. Таким чином, PAF можна

вважати одним із ключових медіаторів розвитку алергічних реакцій.

Лікування АР

Згідно із сучасними гайдлайнами лікування АР базується на використанні H₁-гістамінних блокувальних (АГП) і інтраназальних кортикостероїдів (ІнКС), проте ведуться роботи з пошуку лікарських засобів, які могли б впливати і на інші ланки алергічної реакції, а не лише блокувати H₁-рецептори. У виборі ефективного лікування існують певні складнощі, оскільки до терапії висувають певні вимоги (ефективність, безпека, швидкий початок дії), але пацієнти не завжди дотримуються схеми лікування, змінюючи дозування препарату і пропускаючи прийоми в разі поліпшення стану.

Тактика ведення пацієнтів з АР згідно з консенсусом EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases)

- Встановлення діагнозу.
- Класифікація захворювання за ступенем тяжкості.
- Вибір ефективної фармакотерапії, навчання пацієнта.
- Обговорення подальшого плану лікування.

Мета терапії полягає в зниженні вираженості запалення і поліпшенні якості життя, зниженні ризиків розвитку ускладнень. Передусім призначають системні АГП і ІнКС. Якщо така терапія виявляється неефективною, захворювання реєструють як персистувальний, і призначають комбіновані препарати або імунотерапію, особливо якщо в пацієнта неможливо усунути контакт з алергеном.

Якщо лікування неефективне або недостатньо ефективне, потрібно упевнитися в правильності встановленого діагнозу і в дотриманні пацієнтом схеми лікування, виключити коморбідне захворювання і за необхідності підвищити інтенсивність лікування.

Також важливо визначити, чи відповідає конкретний призначений АГП потребам пацієнта. Згідно з рекомендаціями ARIA вибір терапії має ґрунтуватися на стажі захворювання і вираженості симптомів, віці пацієнта, коморбідності. Від цього залежатиме форма препарату і чи буде він комбінованим. Але дуже важливо, щоб терапія АР була індивідуалізованою і підбиралася залежно від потреб і можливостей пацієнта, лише в такому разі можна розраховувати на те, що він дотримуватиметься схеми лікування і воно буде ефективним.

У переважній більшості випадків пацієнти віддають перевагу пероральним формам АГП II покоління, однак лише назальні форми лікарських засобів можуть належним чином розблокувати носове дихання.

Сьогодні тривають роботи з розширення спектра дії цих препаратів, і на ринку вже з'явилися засоби з додатковою протизапальною дією, особливе місце серед яких посідає рупатадин. Це представник АГП із додатковою позарецепторною, тобто протизапальною, активністю, який демонструє ефективність щодо PAF — основного запального медіатора як на ранній, так і на пізній стадії алергічної реакції. Метаболіти рупатадину забезпечують тривалий ефект, а швидкість дії препарату становить 15 хвилин завдяки високій спорідненості до H₁-рецепторів, яка у 7-23 рази вища за інші АГП. У нашій клініці ми широко використовуємо рупатадин для лікування пацієнтів з алергічним ринітом як інтемітуючого, так і персистуючого перебігу і кропив'янкою. Залежно від вираженості симптомів — у дозі 10 чи 20 мг на добу.

Препарат має задовільний профіль безпеки: не впливає на нервову і серцево-судинну системи, не спостерігали будь-якої значної взаємодії з іншими препаратами. Рупатадин — єдиний АГП, для якого доведена відсутність серцевої реполяризації навіть в дозуванні ×10 (100 мг/добу).

Режим застосування. Застосовують препарат всього 1 раз на добу. Згідно із сучасними рекомендаціями він є одним із найбільш бажаних препаратів для лікування АР, у тому числі у дітей (таблетки показані пацієнтам від 12 років).

Висновки

- ✓ Завдяки широкому спектру дії рупатадин є багатовекторним препаратом, який буде ефективним як у ранній, так і в пізній фазі алергічної реакції.
- ✓ З огляду на антигістамінну і анти-PAF дію, рупатадин буде ефективнішим у пацієнтів з АР і кропив'янкою. Препарат — своєрідна альтернатива КС, особливо в пацієнтів зі стероїдофобією.
- ✓ Препарат застосовують у терапії АР, кропив'янки і як додатковий засіб у разі анафілаксії. Рупатадин (Рупафін) має широкий спектр дії, ефективний у лікуванні багатьох АЗ. Рупафін уже доступний в Україні і може призначатися дорослим і дітям від 12 років.

Підготувала Ірина Чумак



З М І С Т

АЛЕРГОЛОГІЯ

Клінічна настанова, заснована на доказах,

«Спадковий ангіоневротичний набряк»

Частина 2: Лікування спадкового ангіоневротичного набряку в дітей, у вагітних

та жінок, які годують груддю, підтримання та спеціалізований догляд

пацієнтів

Клінічна настанова розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України. Це рекомендаційний документ із найкращої медичної практики 3-5

Лікування алергічних захворювань – це лише блокада H₁-рецепторів?

V Україно-польський конгрес, основною темою якого стали інноваційні технології в оториноларингології. Про лікування алергічних захворювань, у тому числі за допомогою нових препаратів, які мають ширший спектр дії і пригнічують алергічний процес не лише за рахунок блокади H₁-гістамінових рецепторів, але й завдяки іншим механізмам.

М. Арцімовіч 6

Інтраназальна форма фіксованої комбінації

олопатадину-мометазону в терапії сезонного алергічного риніту

Сезонний алергічний риніт (САР) – це хронічне запальне захворювання, на яке в США страждають приблизно 9,2 млн дорослих і 5,2 млн дітей, створюючи значущий економічний тягар для країни. Метою наведеного огляду є оцінка фармакологічних властивостей, ефективності та безпеки фіксованої комбінації олопатадину-мометазону в лікуванні САР. 13

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

В Україні забороняється реклама електронних пристроїв

для куріння та сигарет із добавками

11 липня 2023 року набрав чинності комплексний антитютюновий Закон від 16.12.2021 р. № 1978-ІХ «Про внесення змін до деяких законів України щодо охорони здоров'я населення від шкідливого впливу тютюну». З цієї нагоди громадська організація «Життя» провела брифінг і перформанс із метою ознайомити суспільство зі змінами в законодавстві та посилити їх виконання.

Т. Скапа, В. В'ятрович, Д. Купира та ін. 8

Атмосферні канцерогени та рак під час війни в Україні

Забруднювачем повітря вважається будь-яка речовина, що не осідає на поверхню землі під дією сили тяжіння і може завдати шкоди здоров'ю людей, екосистемі або всій планеті. Деякі забруднювачі, такі як діоксид вуглецю та метан, сприяють зміні клімату, інші речовини безпосередньо впливають на здоров'я людини.

О.О. Ковальов, К.О. Ковальов 10-11

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
О.М. Біловол, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету
Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
Л.О. Яшина, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Видавець ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкас**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Анна Артюх**

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контакти:
Редакція artyukh.kiai@gmail.com
Відділ маркетингу v.koroleva@health-ua.com
Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com
Підписано до друку: червень 2023.
Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»
Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162
Замовлення № 0255
Загальний наклад **12 750** прим.

Свідоцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37631

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

В Україні забороняється реклама електронних пристроїв для куріння та сигарет із добавками



11 липня 2023 року набрав чинності комплексний антитютюновий Закон від 16.12.2021 р. № 1978-ІХ «Про внесення змін до деяких законів України щодо охорони здоров'я населення від шкідливого впливу тютюну». З цієї нагоди громадська організація «Життя» провела брифінг і перформанс із метою ознайомити суспільство зі змінами в законодавстві та посилити їх виконання.



Ухвалені зміни спрямовані на захист дітей і молоді від приваблення до початку куріння. Згідно з даними ВООЗ, в Україні кожна 5-та дитина віком 13-15 років курить електронні сигарети, а 15% — уживають тютюнові вироби.

Ключові норми Закону № 1978-ІХ:

- заборона реклами електронних пристроїв для куріння (представлені в Україні, наприклад, брендами IQOS, glo) та електронних сигарет;
- заборона сигарет, тютюну для самокруток і рідин до е-сигарет зі смако-ароматичними добавками;
- заборона низки добавок (наприклад, вітаміни) до тютюнових виробів, які могли вводити споживачів в оману щодо наслідків уживання тютюну;
- встановлення вимог до вмісту рідин для е-сигарет.



Володимир Крейденко

Під час брифінгу учасники обговорили важливість нововведених обмежень для здорового майбутнього населення України.

«Реклама та смако-ароматичні добавки — це пастка тютюнових компаній, в яку вони намагаються заманити передусім дітей і молодь. Як показує статистика, половина споживачів електронних сигарет обирає їх саме через смак та аромат. Ще третина вважає, що такі пристрої є менш шкідливими. Насправді це — маркетингові маніпуляції, які впливають на потенційних споживачів. Тепер наша місія — забезпечити виконання закону та розглянути наступні кроки, які створять умови для майбутнього дітей без тютюну і нікотину», — наголосила **Тетяна Скапа**, начальниця відділу з питань профілактики неінфекційних захворювань та обігу наркотичних засобів Департаменту громадського здоров'я МОЗ України.

Учасники заходу також обговорили важливість набрання чинності Закону № 1978-ІХ як частини імплементації Рамкової конвенції ВООЗ з боротьби проти тютюну, «антитютюнової» Директиви 2014/40/ЄС, а також,

опосередковано, Директиви «аудио-візуальних медіапослуг» 2010/13/ЄС. Нагадаємо, що імплементація згаданих Директив є зобов'язанням України в рамках Угоди про асоціацію з ЄС.



Тетяна Скапа

«Закон № 1978-ІХ є важливою частиною імплементації міжнародних норм і зобов'язань України. Уся Європа бореться з тютюновою епідемією, і Україна повернула собі лідерство у впровадженні кращих міжнародних практик. Важливе завдання — забезпечити їх ефективне виконання та підготувати наступні зміни. Ми не можемо дозволити собі втрачати щороку понад 130 тисяч українців, тим паче на 9-й рік кровопролитної війни. Люди — це найважливіше, що ми маємо! Крім того, економічні втрати від наслідків уживання тютюну є неспівмірними зі сплаченими податками», — зазначив **народний депутат України Володимир В'ятрович**.

Під час перформансу «Зніми рожеві окуляри — за солодким смаком ховається отрута» учасники наочно продемонстрували «прощання» з оманливими ілюзіями, які намагаються нав'язати тютюнові компанії, і показали жорстоку реальність наслідків для здоров'я від уживання тютюнових виробів та електронних пристроїв для куріння. Вкотре наголошуємо: **безпечного куріння не існує!**

«Нововведені заборони допоможуть українцям позбутися «рожевих окулярів», якими тютюнова індустрія вводила

в оману дітей і молодь. За яскравою рекламою, «приємним» смаком та ароматом ховається отрута. Це стосується як звичайних тютюнових виробів, так і рідин до електронних сигарет. Спільні зусилля парламенту, уряду та експертної громадськості забезпечили набуття чинності змін, що дадуть можливість захистити здоров'я дітей і молоді, які є ядром для відновлення людського капіталу України!» — наголосив **виконавчий директор ГО «Життя» Дмитро Купира**.

Заборона реклами тютюнових виробів діє ще з 2012 року, а відтепер до цього списку додалися пристрої для нагрівання тютюну та електронні сигарети. Таким чином, з 11 липня 2023 року практично вся реклама будь-яких пристроїв для куріння має зникнути з наших білбордів і смартфонів. Фінансувати облаштування укриття чи пункту обігріву тютюнові компанії теж не можуть. Також із полиць магазинів і кіосків мають зникнути сигарети та рідини до електронних сигарет зі смако-ароматичними добавками.



Дмитро Купира

Держпродспоживслужба визначена органом, який забезпечує реалізацію нагляду (контролю) за дотриманням законодавства щодо захисту населення від шкоди тютюну. У межах своїх компетенцій та обов'язків фахівці Держпродспоживслужби слідкують за виконанням нових норм. Закон визначає, що порушення вимог статей 16, 16-1, 16-2 передбачає штраф у розмірі 30 тисяч гривень за кожен факт реклами

на окремому рекламному носії або кожному окремий захід із метою стимулювання продажу. За невиконання статей 10, 10-1 (щодо вимог до вмісту тютюнових виробів та електронних сигарет) штраф складатиме 20 тисяч гривень. У разі повторного порушення протягом року — 50 тисяч гривень», — підсумував **Юрій Сахно**, головний

спеціаліст відділу контролю над рекламою та дотриманням антитютюнового законодавства Держпродспоживслужби.

Якщо ви стали свідком порушення, треба звертатися зі скаргою до Держпродспоживслужби, яка уповноважена накладати фінансові санкції за такі порушення. За результатами опитування, проведеного у квітні 2023 року на замовлення ВООЗ, 27,4% українців є спожи-



Юрій Сахно

вачами будь-яких тютюнових та нікотинних виробів. Серед них 22% віддають перевагу лише продуктам з ароматизаторами — це переважно жінки та молодь. 37,8% українців помічали рекламу та іншу інформацію, спрямовану на стимулювання продажів тютюнових і нікотинних виробів. Ці цифри яскраво демонструють, наскільки необхідною є заборона будь-якої реклами та смако-ароматичних добавок.

Нагадуємо, щороку в Україні від хвороб, спричинених курінням, помирає 130 тисяч людей. Впровадження ефективних кроків на подолання епідемії вживання тютюну та нікотину допоможе уникнути цих смертей і вберегти такі дорогоцінні українські життя.

ПРИМІТКА. Пункт 4 прикінцевих положень Закону України № 1978-ІХ передбачає: «Тютюнові вироби, електронні сигарети, рідини, що використовуються в електронних сигаретах, а також пристрої для споживання тютюнових виробів без їх згоряння, введені в обіг до набрання чинності відповідними положеннями цього закону, перебувають в обігу до їх повної реалізації в межах терміну придатності для споживання, але не довше дванадцяти місяців із дня набрання чинності цього закону».

www.center-life.org

Для контактної інформації:
Ольга Масна, медіакоординаторка ГО «Життя»,
073 089 65 70, olha.masna@center-life.org



З М І С Т

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Ведення пацієнтів із тривалим COVID-19

Природний перебіг COVID-19 і його віддалені (у тому числі несприятливі) наслідки для здоров'я та вплив на пов'язану зі здоров'ям якість життя до кінця не вивчені. Тривале спостереження за пацієнтами, інфікованими SARS-CoV-2, має надзвичайне значення. З'являється все більше доказів і досліджень, які допомагають зрозуміти причини, механізми та ризики наслідків затяжного COVID-19.

K. M. Antoniou, E. Vasarmidi, A.-M. Russell та ін. 14-15

Чи існує взаємозв'язок між профілем безпеки антигістамінних

препаратів і небезпечними наслідками їх застосування

Антигістамінні препарати (АГП) широко застосовують у клінічній практиці в усьому світі, але сучасні публікації фіксують увагу на тому, що АГП можуть бути небезпечними, адже вони стали причиною як випадкових, так і навмисних смертей.

I.B. Гогунська 16-17

Ефективність топічних антисептиків: фокус на повідон-йод.

Роль і функція топічних антисептиків у сучасній медицині, їх перевага

в умовах зростаючої антибіотикорезистентності

Антисептики виявляють широкий спектр дії проти бактерій, актинобактерій, грибків і вірусів, тому є хорошим вибором для лікування інфекційних процесів слизових і шкіри. Однак використання антисептиків також пов'язане з вагомими проблемами, такими як переносимість, інактивація органічними речовинами і стрімко зростаюча стійкість мікроорганізмів до антисептиків. 20-21

Протокол «Надання медичної допомоги

для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

У протоколі наведено інформацію стосовно призначення протівірусної/імуномодулювальної та підтримувальної терапії в дорослих і пацієнтів дитячого віку, антикоагулянтної терапії, ранньої підтримувальної терапії за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції, антибактеріальної терапії бактеріальної ко-інфекції в пацієнтів із COVID-19, гострого респіраторного дистрес-синдрому і гіпоксемічної дихальної недостатності, сепсису та септичного шоку, використання реконвалесцентної плазми, яка містить високі титри нейтралізуючих антитіл класу IgG проти SARS-CoV-2, мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей та підлітків. 22-26

Здоров'я України[®] МЕДИЧНА ГАЗЕТА[©]

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,

електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство,

гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 631,76 грн,

на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,

гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1104,55 грн,

на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 791,45 грн,

на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,

тиреїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,

ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 949,00 грн,

на півріччя – 477,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,

психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 635,16 грн,

на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Ппульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,

травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,

нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,

гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 620,80 грн,

на півріччя – 310,44 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

e-mail: podpiska@health-ua.com,

www.health-ua.com



www.health-ua.com

О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»;
К.О. Ковальов, к. мед. н., директор благодійного фонду «Світ проти раку», м. Запоріжжя

Атмосферні канцерогени та рак під час війни в Україні



*Сучасне місто, ймовірно, є найбільш непривабливим
і штучним місцем на цій планеті.
Генрі Форд*

*Дерева забруднюють повітря більше, ніж автомобілі.
Рональд Рейган*



О.О. Ковальов



К.О. Ковальов

Люди щодня роблять тисячі вдихів і споживають приблизно 10 тис літрів повітря на день. Разом із необхідним киснем легені отримують також значні дози забруднювачів, які можуть бути присутніми у різних концентраціях. Забруднювачем повітря вважається будь-яка речовина, що не осідає на поверхню землі під дією сили тяжіння і може завдати шкоди здоров'ю людей, екосистемі або всій планеті. Деякі забруднювачі, такі як діоксид вуглецю та метан, сприяють зміні клімату, інші речовини безпосередньо впливають на здоров'я людини.

Ключові слова: забруднення атмосферного повітря, поліциклічні ароматичні вуглеводні, тютюновий дим, тропосферний озон, продукти згоряння, класифікація канцерогенів за IARC.

Країни із забрудненням повітрям

Сьогодні забруднення повітря у світі визнано найбільшою екологічною загрозою для цивілізації. У 2016 р. 90% світової популяції проживало в небезпечних місцях, які щодо якості дихання не відповідали вимогам Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Треба визнати, що відтоді у країнах із високим рівнем економічного розвитку умови життя поліпшились, але у країнах із низьким і середнім соціально-демографічним індексом якість повітря залишається низькою.

Внесок кожної країни у загальне забруднення атмосферного повітря у світі різний. Країною з найвищим рівнем забрудненості вважається Монголія. Для порівняння — Фінляндія посідає 109-те місце з дуже невеликим негативним впливом, а Україна — 46-те.

Мешканці індустріальних міст демонструють різочу здатність жити в біологічно агресивному та небезпечному середовищі. Але адаптація населення промислово розвинених районів до постійної наявності подразнюючих речовин у повітрі, яким вони дихають, не дає їм можливості уникнути хронічних захворювань, у тому числі раку.

Вплив забрудненого повітря на здоров'я людини

За оцінками ВООЗ, у світі забруднення повітря щороку забирає приблизно 7 млн життів. 80% цих смертей пов'язані з неінфекційними захворюваннями, що можна порівняти зі смертністю від куріння.

Тривалий вплив забрудненого повітря підвищує ризик смерті від ішемічної хвороби серця на 24%, від раку легені на 28%, хронічної обструктивної хвороби й інфекції легень на 43%, інсульту на 25%, а також від діабету 2 типу, ожиріння, хвороби Альцгеймера та деменції.

Продовжують вивчати роль забруднення повітря у розвитку астми, когнітивних розладів і хронічної хвороби нирок. Приблизно 4,2 млн людей щороку помирають від забруднення атмосферного повітря і 3,8 млн — від побутового.

Ще у 1950 р. англійські епідеміологи Річард Долл і Остін Хілл назвали дві можливі причини збільшення випадків раку легені у XX столітті. Вони вважали, що такими можуть бути загальне забруднення атмосферного повітря автомобільними вихлопами, пилом асфальтованих доріг, заводів, промислових підприємств і димом від горіння вугілля. Згодом вчені довели роль куріння як домінуючої причини раку легені і, можливо, на наступні 70 років відвернули увагу від впливу забруднення атмосферного повітря як ще однієї головної причини раку.

Сьогодні відомо, що крім раку легені атмосферні канцерогени відповідають за розвиток раку грудної залози у жінок (11,6%), передміхурової залози (7,1%), товстої кишки (6,1%), шлунка (8,2%), печінки (8,2%), а також раку носоглотки, гортані, стравоходу, підшлункової залози, нирок, сечового міхура, яєчника, шийки матки та мієлоїдного лейкозу.

Класифікація забруднювачів атмосферного повітря

Забруднювачі атмосферного повітря розділяють на первинні та вторинні, газоподібні й тверді часточки. Основні первинні

забруднювачі повітря, що викидаються безпосередньо в навколишнє середовище, в основному утворюються в результаті згоряння палива та біомаси. Це діоксид сірки (SO_2), діоксид азоту (NO_2), оксид вуглецю (CO) та леткі органічні сполуки. Прикладом первинних твердих часточок є вуглецевмісні аерозолі, у тому числі чорна сажа.

Основні вторинні забруднювачі повітря утворюються в атмосфері шляхом фотохімічних реакцій. Так, газоподібний озон (O_3), основний компонент фотохімічного смогу, утворюється в атмосфері, коли оксиди азоту (NO) та вуглеводні леткі органічні сполуки реагують між собою у присутності сонячного світла. Прикладом вторинних аерозолів є часточки сульфату (сірчаної кислоти H_2SO_4) та нітрату амонію NH_4NO_3 , які утворюються в атмосфері із SO_2 та NO .

Забруднювачі можуть викидатися у зовнішнє чи внутрішнє середовище — як на вулицю, так і в приміщення.

Потрібно враховувати комбіновану дію різних компонентів атмосферного повітря, які можуть посилити шкідливий вплив на тканини. До канцерогенів, які діють синергічно, належать азбест, радон, штучні волокна, компоненти тютюнового диму.

Поліциклічні ароматичні вуглеводні

В атмосферному повітрі було виявлено приблизно 500 різних поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ). Нещодавно деякі з них були кваліфіковані як канцерогени групи 1 (Міжнародне агентство з вивчення раку — IARC, 2010).

Унаслідок перенесення в атмосфері на великі відстані ПАВ можуть поширюватися на регіональному та навіть міжконтинентальному рівнях. Наприклад, ПАВ, що викидаються в Східній Азії, переносяться на західне узбережжя США, а ті, що викидаються в російській федерації, впливають на концентрації ПАВ в Арктиці.

Антропогенних джерел ПАВ значно більше тих, що виникають у результаті природних явищ (лісові пожежі та виверження вулканів), і їх викиди з промислових джерел становлять 520 тис т на рік. Найбільші викиди ПАВ у світі відбуваються внаслідок неповного згоряння у відкритих печах органічних матеріалів (біопалива), деревини, первинної твердої біомаси, гною чи торфу. ПАВ викидаються в атмосферу під час коксування вугілля та переробки нафти.

Іншими джерелами значних викидів вуглеводнів є заводи з виробництва сажі, консервації деревини (креозот), асфальтова та бітумна промисловість, виробництво алюмінію, чавуну, сталі, шин, електростанції, сміттєспалювальні заводи та спалювання стерні. Велика кількість ПАВ виділяється в атмосферу старими дизельними та бензиновими автомобільними двигунами.

До антропогенних джерел ПАВ належать також дим від приготування їжі та консервування продуктів. До значних викидів ПАВ у країнах Північної Європи призводить побутове опалення приміщень за допомогою мазутних і дров'яних печей.

Тютюновий дим у доквілі є джерелом забруднення повітря всередині приміщень, зокрема житлових будинків. Навіть після припинення куріння повітря та пил у будівлях залишаються забрудненими ще довгий час (це так званий дим із третіх рук).

Озон

Тропосферний озон є високореактивним забруднювачем, що чинить несприятливий вплив на здоров'я людини. Озон не виділяється безпосередньо у повітря, а утворюється при складній хімічній взаємодії оксидів азоту з леткими органічними сполуками у присутності сонячного світла.

Оксиди азоту виділяються при спалюванні палива (нафти, газу та вугілля) в автомобілях, електростанціях, промислових котлах і системах опалювання будинків. Леткі органічні сполуки також викидаються у повітря двигунами машин, при видобутку та переробці нафти та газу, а також унаслідок інших видів промислової діяльності. Певні типи летких органічних сполук можуть виділятися з природних джерел, таких як дерева.

Результати досліджень доводять, що рівень озону сьогодні на 30-70% вищий, ніж 100 років тому. Це залежить від збільшення викидів хімічних речовин, що утворюють озон, а також від підвищення глобальної та локальної температури Землі.

Озон сам по собі є парниковим газом, сприяючи потеплінню на планеті. Він є важливим регіональним забруднювачем, який переноситься на великі відстані, що призводить до його високих рівнів далеко від джерел викидів.

Тверді часточки — забруднювачі атмосферного повітря

Тверді часточки (ТЧ) — це численний клас хімічно та фізично різноманітних аерозолів, що складаються з твердих елементів або крапель рідини, зважених у повітрі. Аерозолі відрізняються за розміром, походженням, хімічним складом і поведінкою в атмосфері.

Джерелами ТЧ у повітрі є двигуни внутрішнього згоряння (особливо дизельні), тверде паливо (вугільні електростанції), спалювання відходів, видобуток корисних копалин, виплавлення металів, сільськогосподарська діяльність (використання азотних добрив), домашні джерела обігріву, приготування їжі (коптильні). Ці часточки також є продуктом багатьох природних явищ (піщаних бурі та виверження вулканів).

Первинні ТЧ (наприклад, сажі) викидаються в атмосферу внаслідок спалювання, промислових процесів, роботи електростанцій, дизельних двигунів. До первинних ТЧ належить пил із доріг, будівельних майданчиків і пісок із пустель.

Вторинні ТЧ утворюються в атмосфері з первинних газоподібних забруднюючих речовин (SO_2 та NO). Вони зазвичай складаються зі сполук сульфатів, нітратів, хлоридів, амонію, органічного вуглецю та конденсованих металів — цинку (Zn), миш'яку (As), селену (Se), молібдену (Mo), кадмію (Cd) та ртуті (Hg).

Тверді забруднювачі атмосферного повітря є основною причиною смертності людей.

Розміри твердих часточок у повітрі

Розміри ТЧ мають велике значення, тому вони класифікуються залежно від аеродинамічного діаметра.

Великі ТЧ (в англійській транскрипції РМ) мають розмір >10 мкм і зазвичай потрапляють тільки в ніс і горло та не осідають у легенях. Дрібні ТЧ з аеродинамічним діаметром $\leq 2,5$ мкм досягають альвеол. Найменша фракція ТЧ містить наночасточки з аеродинамічним

діаметром $\leq 0,1$ мкм. Вони проникають з альвеол у кровообіг і досягають віддалених органів.

Хоча вплив як великих (10 мкм), так і найдрібніших (0,1 мкм) ТЧ у повітрі може бути шкідливим для здоров'я, тривалий вплив ТЧ саме діаметром 2,5 мкм є основною причиною смертності від серцево-судинних, респіраторних захворювань і раку.

У 2019 р. в 27 державах — членах Європейського Союзу приблизно 307 тис випадків передчасної смерті були пов'язані з ТЧ розміром 2,5 мкм.

Переміщення твердих часточок

Великі часточки (10 мкм) зазвичай осідають на землю протягом декількох хвилин або годин і переміщуються в межах десятків кілометрів від джерела викидів. ТЧ розміром 2,5 мкм можуть залишатися в атмосфері від кількох днів до тижнів і переміщуються на відстані від сотень до тисяч кілометрів. ТЧ діаметром 2,5 мкм є регіональним забруднювачем, вони можуть впливати на повітря сусідніх країн незалежно від рівня їх розвитку.

Середньорічна концентрація ТЧ розміром 2,5 мкм у повітрі багатьох країн становить 46 мкг/м^3 , що у 4 рази перевищує рекомендований ВООЗ показник якості повітря для світу (не більше 10 мкг/м^3).

Горіння

Горіння — це реакція між паливом та окисником, що супроводжується виділенням тепла. Паливом зазвичай є вуглецевмісні матеріали (бензин, деревина або вугілля), а окисником — кисень повітря.

Основними продуктами згоряння вуглеводневого палива є вуглекислий газ і вода, однак горіння може призвести до викидів інших сполук через неповне згоряння, домішки у паливі та присутність у повітрі азоту.

Більша частина отруйних речовин у повітрі, що утворюються при горінні, є органічними молекулами та вуглецевими структурами. До них належать формальдегід, 1,3-бутадієн, бензол, ароматичні сполуки, ПАВ, діоксини, сажа, елементарний вуглець. Але при горінні у повітрі з'являються також неорганічні продукти і ТЧ. Зазвичай вони утворюються із забруднюючих речовин у паливі. У першу чергу до них належить сірка, що міститься у багатьох видах палива і окиснюється при згорянні до діоксиду та триоксиду (SO_3). Триоксид сірки конденсується з водою, утворюючи сірчану кислоту. Хлор при згорянні реагує з воднем з утворенням соляної кислоти. Оксид азоту утворюється з азоту, який становить більшу частину повітря. Вугілля та нафта містять різні мінерали, у тому числі оксиди заліза та кремнію. Ці мінерали зазвичай виділяються у вигляді дрібних часточок. При горінні також утворюються деякі метали, зокрема ртуть.

Дим від згоряння дерев є типовим аерозолем. Він є складною сумішшю газів, сажі, золи, смолистих речовин і ТЧ.

Деревний дим містить токсичний чадний газ, діоксид азоту, бензол, толуол, формальдегід, акролеїн, фуран, ПАВ, леткі органічні сполуки та важкі метали — свинець, кадмій, миш'як. При згорянні 1 т деревини в атмосферу виділяється 125 кг чадного газу, 12 кг вуглеводів, 2 кг оксиду азоту та 22 кг частинок вугільного пилу.

Продукти згорання можуть переноситися в атмосфері на тисячі кілометрів.

Список канцерогенів групи 1 за IARC охоплює велику кількість агентів, які утворюються при горінні: бензол, дизельні вихлопи, бензапірен, 1,3-бутадиєн та інші ПАВ. Вихлопи бензинового двигуна поки що вважаються канцерогенами групи 2В, хоча вони містять бензол, ПАВ і 1,3-бутадиєн.

Забруднення повітря у житлових приміщеннях

Деякі люди піддаються впливу диму не тільки внаслідок лісових пожеж, а й у приватних домогосподарствах. Усередині приміщень канцерогенними є викиди від спалювання вугілля та приготування їжі на твердому паливі. 49% населення світу (приблизно 3,8 млрд осіб) зазнають впливу побутового забруднення повітря внаслідок спалювання твердого палива. Більшість із них мешкає в 17 країнах, де проживає понад 50 млн осіб і понад 10% населення використовує тверді види палива для приготування їжі. Нерідко для опалення використовують не тільки натуральну деревину, а й сміття, пластик, гуму, гній тварин.

Дрібні часточки продуктів згорання не можуть бути відфільтровані дихальною системою і проникають глибоко у легені, залишаючись активними в організмі людини у 40 разів довше, ніж інгредієнти цигаркового диму. Ці токсичні забруднювачі створюють ризик розвитку раку легені, який у 12 разів вищий, ніж у пасивних курців.

Забруднення повітря всередині приміщень внаслідок спалювання твердого палива спричинює 16 тис випадків захворювання легень щороку. Крім онкологічних ризиків, дим від спалювання деревини може зумовити коронарний тромбоз, інсульт, емфізему легень, астму і пневмонію.

За оцінками ВООЗ, щороку у світі через дим від пічного опалення помирають приблизно 3 млн людей.

Автомобілі та забруднення атмосферного повітря

Ще в 1950 р. на Лондонській конференції, присвяченій вивченню причин раку легені, тертя гумових автомобільних шин по дорожньому гудрону було визнано важливим фактором ризику розвитку злоякісних пухлин. Сьогодні довжина доріг у світі становить 69 млн кілометрів. По них пересуваються 1,2 млрд легкових і вантажних автомобілів.

Підвищення концентрації CO, NO₂, ПАВ, сажі та ультратонких ТЧ від експлуатації автомобілів спостерігається на відстані 200-500 м від проїжджої частини дороги.

Викиди різних забруднюючих речовин транспортних засобів становлять приблизно 20-40% у структурі забруднення атмосферного повітря. Найбільшу небезпеку становлять оксид азоту, який приблизно в 10 разів небезпечніший за чадний газ, діоксид азоту, альдегіди (ацетальдегід, формальдегід та ін.), ПАВ, бензол, 1,3-бутадиєн, метали, ТЧ з аеродинамічним діаметром <10 та <2,5 мкм, колоїдні матеріали, що виділяються в повітря внаслідок тертя гумових шин об асфальт, найдрібніші часточки азбесту, що використовується в автомобільних гальмівних накладках.

Забруднене повітря і рак легені під час війни

Для працівників військової промисловості та військовослужбовців ризик захворіти на рак легені на 25% вищий порівняно з населенням у цілому. Основними причинами захворюваності є куріння, пил, азбест, чадний газ у вихлопах дизельних двигунів, тяжкий смог, пожежі на нафтових свердловинах.

Не виключено, що чад і дим від окопних свічок також можуть бути фактором ризику. Окопна свічка — назва пристрою для освітлення, обігріву, сушіння одягу та приготування їжі у вигляді бляшанки, в яку поміщений картон, залитий воском або парафіном. Для виготовлення окопних свічок найчастіше використовується пористий матеріал із картонних ящиків. Поширеності в Україні цей пристрій набув з 2014 року, з початком російсько-української війни. Цією зимою окопні свічки часто використовувалися українськими військовими, бо альтернативу їм складно було знайти.

Ями, що горять (Burn Pit), — це один зі способів утилізації армійських відходів армією США. На війні в Іраку й Афганістані військовий одяг, пластик, екскременти підпалювали за допомогою авіаційного пального і таким чином утилізували у величезній кількості. Міністерство оборони США підрахувало, що від диму ям постраждали приблизно 3,5 млн військовослужбовців, в яких згодом розвинулися констриктивний бронхіоліт, хронічний плеврит, фіброз, рак легені, гліома.



Пожежі і дим в українських містах під час війни



Засновник і директор благодійного фонду «Світ проти раку» з волонтерами збирають ґрунт для дослідження вмісту азбесту й інших канцерогенів біля зруйнованих ракетами будівель у центрі Запоріжжя



Український винахід — окопна свічка, яка використовується на передовій для освітлення, обігріву, сушіння одягу та приготування їжі

Так, Джозеф Робінетт «Бо» Байден помер у віці 46 років від гліобластоми головного мозку після того, як тривалий час зазнавав впливу диму з палаючих ям під час несення військової служби в Косово (1990) та Іраку (2009). Американський політик і державний діяч, сенатор США, кандидат у президенти США від Республіканської партії на виборах 2008 року Джон Сідней Маккейн, який був льотчиком палубної авіації та ветераном В'єтнамської війни, також помер від гліобластоми у 2018 році.

На війні людина стикається з багатьма канцерогенними речовинами, концентрація яких різко зростає в повітрі під час вибухів і руйнування будівель. До таких речовин належать дим, пісок, пил, ТЧ та азбест, що є канцерогенами класу 1А за IARC.

Під час війни в Україні щодня утворюються тисячі тонн небезпечних відходів зі зруйнованих будівель, які містять азбест. Це може підвищувати ризик розвитку багатьох онкологічних захворювань — раку легені, гортані, мезотеліоми

та ін. Тому сьогодні дослідження канцерогенів воєнного часу в ґрунті та повітрі міст є дуже актуальним для України. Фонд «Світ проти раку» ініціює таке дослідження та запрошує до його реалізації вчених із провідних академічних установ нашої держави та країн Європейського Союзу.

Біологічні механізми канцерогенезу

Серед частинок згорання переважають тверді речовини (сажа, метали) й органічні рідини (ПАВ, алкани). Хімічні реакції в атмосфері перетворюють органічні та неорганічні викиди на більш окиснені та більш розчинні у воді сполуки. При фотохімічному окисненні з антропогенних і біогенних ароматичних алканів утворюються альдегіди, кетони, кислоти, органічні пероксиди й епоксиди. Оксиди азоту реагують з утворенням азотної кислоти та нітрату амонію. Діоксид сірки окиснюється до кислоти або сульфату амонію. Атмосферні органічні ТЧ включають алкани, ароматичні вуглеводні, дикарбонові кислоти, складні ефіри, аміни, альдегіди та нітрокатехіни.

Сьогодні наявні незаперечні докази, що навколишнє повітря містить сотні генотоксичних сполук. Після вдихання забруднювачі повітря можуть впливати на трахеобронхіальні, альвеолярні шляхи та деякі екстраторакальні органи.

Навпаки, ПАВ та озон переносяться в альвеоли легень, де включаються до процесів газообміну з тканинами людини.

Діоксини, сірководмісні сполуки (SO₂, H₂SO₄), 3-нітробензантрон і ПАВ є класом сполук, здатних генерувати адукти ДНК у людини. Вплив ТЧ і газу може мати серйозні наслідки як на місцевому, так і на системному рівні, спричинюючи тривале слабовиражене запалення та окисний стрес. У клітинах бронхіального епітелію, які зазнали впливу різних концентрацій ТЧ розміром 2,5 мкм, відбуваються ушкодження ДНК і зміни транскрипції в сотнях генів, які беруть участь у запальній, імунній відповіді та окисному стресі. Сполуки, що забруднюють повітря, зумовлюють також вивільнення прозапальних цитокинів: інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини і гранулоцитарного макрофагального колоніє-стимулюючого фактора, які призводять до слабовираженого хронічного запалення не тільки в дихальних шляхах, а і в усьому організмі.

Разом із рідко- та твердофазними водо- й жиророзчинними сполуками в альвеоли легень потрапляють також дрібні часточки (твердий графітовий вуглець, метали та в'язкі органічні рідини). Вони несуть на собі принаймні 500 різних хімічних класів органічних і неорганічних речовин, здатних спричинити мутації ДНК.

Різні типи ТЧ пилу та диму від спалювання деревини також можуть зумовлювати окисний стрес із подальшими одноланцюжковими розривами ДНК.

Епігенетичні механізми атмосферних канцерогенів охоплюють метилювання ДНК, модифікацію гісто-нів, ремоделювання хроматину та транскрипційні зміни в некодуючих мРНК. Ці аномальні модифікації відіграють важливу роль у канцерогенезі.

Рекомендації ВООЗ щодо захисту населення від забруднення повітря

У 2015 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я визнала забруднення повітря фактором ризику неінфекційних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, інсульт, хронічна обструктивна хвороба легень, астма та рак.

Для вивчення впливу забрудненого атмосферного повітря на здоров'я людей IARC скликало міждисциплінарну комісію, до якої увійшли епідеміологи, токсикологи, фахівці з вивчення атмосфери, біологи, представники регулюючих органів. Було наголошено, що втручання щодо зниження впливу забруднення повітря мають діяти на різних рівнях, у тому числі індивідуальному, громадському, промислового та широкому регіональному. Ухвалено створити національні стандарти якості навколишнього повітря, постійно проводити його моніторинг, у тому числі контроль дрібних часточок, здійснювати суворий контроль і приділяти особливу увагу джерелам викидів канцерогенів в атмосферу.

Підкреслено, що, на жаль, за допомогою дій регулюючих органів повністю уникнути ризику неможливо. Досвід свідчить, що державні органи контролю можуть тривалий час не робити жодних дій для очищення довкілля на відміну від гострих ситуацій, коли хімічне забруднення повітря, води та продуктів загрожуює населенню отруєнням. У таких випадках люди довго не помічатимуть або терпітимуть наявність низьких концентрацій забруднюючих речовин у повітрі, оскільки вони не становлять негайної загрози їхньому здоров'ю.

Під час війни проблема раку в Україні нікуди не зникла, а тільки загострилася. Тому вивчення численних воєнних канцерогенів, у тому числі і в атмосферному повітрі, потрібно починати саме зараз. Це дасть можливість розробити державну програму первинної профілактики та скринінгу раку з метою зменшення негативного впливу війни на здоров'я населення України.

Можливо, ризики воєнного часу потребують переглянути і розширити показання до скринінгу раку легені за допомогою низькодозової комп'ютерної томографії в деяких групах населення, беручи до уваги не тільки стаж куріння, а й час контакту з атмосферними канцерогенами, рівень яких сьогодні в деяких містах нашої країни постійно високий.

Щоб після війни Україну не накрила хвиля онкологічних захворювань, треба починати діяти вже сьогодні.

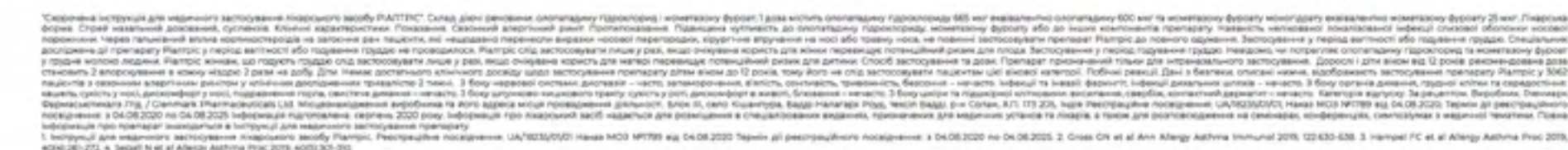


Нова

**ФІКСОВАНА
КОМБІНАЦІЯ
ДЛЯ ТЕРАПІЇ
АЛЕРГІЧНОГО
РИНИТУ**

*Поліпшення симптомів АР та показників якості життя порівняно з плацебо ($p < 0,05$)¹⁻⁴

ізників **для**
вдалого дня*



Інтраназальна форма фіксованої комбінації олопатадину-мометазону в терапії сезонного алергічного риніту

Сезонний алергічний риніт (САР) – це хронічне запальне захворювання, на яке в США страждають приблизно 9,2 млн дорослих і 5,2 млн дітей, створюючи значущий економічний тягар для країни. У 2016 р. загальні щорічні витрати на САР оцінювали в 24,8 млрд доларів США. Ці витрати переважно пов'язані з ліками, що відпускаються за рецептом, на них припадає понад 50% зазначеної суми. Метою наведеного огляду є оцінка фармакологічних властивостей, ефективності та безпеки фіксованої комбінації олопатадину-мометазону в лікуванні САР.

Ключові слова: САР, Ріалтріс, GSP301, олопатадин, мометазон.

Є кілька медіаторів, причетних до патофізіології САР. На ранній стадії реакції (протягом декількох хвилин) на тлі впливу алергену в пацієнта з atopією виробляється імуноглобулін Е (IgE) і розвиваються симптоми САР з переважним залученням слизової оболонки носа. Потім IgE зв'язується з рецепторами IgE, які активують опасисті клітини, що призводить до вивільнення декількох медіаторів запалення, таких як гістамін, цитокіни, лейкотрієни та простагландини. Ці медіатори відповідають за назальні клінічні симптоми, такі як закладеність носа, чхання, свербіж і/або ринорея. У пізній фазі реакції (через кілька годин) відбувається надходження запальних клітин, таких як еозинофіли, базофіли, моноцити і нейтрофіли, які секретують інтерлейкіни. Така реакція відповідальна за хронізацію процесу. Симптоми САР негативно впливають на якість життя через порушення сну, втому, дратівливість, депресію і/або зниження продуктивності на роботі і в школі [4, 5]. Крім безпосереднього впливу на якість життя САР також сприяє обтяженню перебігу інших респіраторних захворювань, таких як бронхіальна астма і бронхіт [2]. Фармакотерапія є зручним і ефективним способом негайного полегшення симптомів САР. Однак в одному з опитувань 47% пацієнтів із САР, які приймали принаймні один лікувальний засіб, що відпускається за рецептом, повідомили про використання для купірування симптомів принаймні 2 або більше препаратів, що відпускаються за рецептом, плюс безрецептурний засіб. Таке поєднане застосування декількох лікарських засобів може призвести до збільшення витрат на охорону здоров'я, а також до відмови від лікування в пацієнтів. Таким чином, для ефективної терапії симптомів у пацієнтів із САР дуже важливо підібрати препарат, що забезпечує як негайне, так і тривале полегшення симптомів за мінімальних побічних ефектів [4].

Антигістамінні препарати (АГП) і інтраназальні кортикостероїди (ІНКС) завжди були основним методом терапії САР. Одночасне застосування швидкодіючого інтраназального АГП й ІНКС ефективніше усуває симптоми САР, ніж монотерапія [9, 10]. Використання для лікування САР одного комбінованого назального засобу замість декількох монопрепаратів може мати додаткові переваги, зокрема зниження витрат на охорону здоров'я [11] та підвищення прихильності до лікування [12, 13]. У січні 2022 року Управління із санітарного контролю за продуктами харчування та медикаментами США (FDA) схвалило назальний спрей (Ryaltris), що містить олопатадину гідрохлорид і мометазону фуорату моногідрат для лікування симптомів САР у пацієнтів віком від 12 років [6]. Олопатадин і мометазон окремо є ефективними інтраназальними препаратами з хорошою переносимістю для лікування САР [14-17]. Як і окремі компоненти для монотерапії, фіксована комбінація олопатадину і мометазону (ОМ) показана в разі САР. Однак існують відмінності в початку і тривалості дії монопрепаратів і їх комбінації.

Клінічна фармакологія Механізм дії

ОМ – це комбінація фіксованих доз АГП олопатадину гідрохлориду і КС мометазону фуорату. Олопатадин виявляє подвійну активність як селективний АГП, що має здатність

стабілізувати опасисті клітини. Олопатадин діє як АГП, з'єднуючись із неактивними рецепторами гістаміну-1 (H_1) і стабілізуючи їх конформацію. Це зміщує рівновагу в бік неактивного стану, тим самим перешкоджаючи дії гістаміну на H_1 -рецептори сенсорних нейронів і дрібних кровоносних судин, що призводить до пригнічення алергічного запалення [18]. Завдяки фактору транскрипції, відомому як ядерний фактор-кВ, дія олопатадину на запалення також полягає в пригніченні презентації антигену, експресії прозапальних цитокінів і молекул клітинної адгезії, а також хемотаксису [18]. Іншим фактором, що впливає на механізм дії олопатадину, є його здатність стабілізувати опасисті клітини, що призводить до інгібування їх активації та вивільнення гістаміну [18].

Мометазон – це КС із потужною протизапальною активністю. Зв'язування КС із КС-рецепторами в цитоплазмі призводить до утворення комплексу, який проникає в ядро клітини, зв'язується з регуляторними послідовностями ДНК в промоторах генів і регулює експресію прозапальних і проти-запальних генів [19, 20]. Мометазон інгібує експресію генів, відповідальних за розвиток і підтримання запалення, вироблення прозапальних цитокінів і експресію молекул адгезії. Точний механізм дії КС у разі САР до кінця не з'ясований (рис.).

Фармакокінетика

Ураховуючи комбінацію двох активних лікарських засобів, для визначення популяційної фармакокінетики та оптимального дозування препаратів були використані 2 відкритих перехресних дослідження. В обох оцінювали, чи спричинює фіксована комбінація ОМ суттєві зміни фармакокінетичних властивостей будь-якого з препаратів [21, 22]. Під час аналізу олопатадину були об'єднані дані 30 рівномірно рандомізованих пацієнтів для отримання 1 з 6 видів лікування протягом трьох 48-годинних періодів терапії. Олопатадин у складі комбінованого препарату і олопатадин, схвалений FDA, застосовували одноразово (по 2 впорскування в кожен ніздрю) [22]. Фармакокінетичні параметри в обох випадках виявилися порівнянними. Аналогічно, для вивчення властивостей мометазону поєднали дані 30 рівномірно рандомізованих пацієнтів для отримання 1 з 6 видів лікування протягом трьох 48-годинних періодів терапії [21]. Мометазон у складі комбінованого препарату і мометазон, схвалений FDA, застосовували одноразово (по 2 впорскування в кожен ніздрю). Результати обох досліджень показали, що комбінація олопатадину і мометазону не чинила будь-якого істотного впливу на фармакокінетику кожного з препаратів у складі фіксованої комбінації порівняно із застосуванням кожного компонента окремо [6, 21, 22].

Лікарські взаємодії

У ході клінічних випробувань не повідомляли про будь-які лікарські взаємодії. Хоча не проводили офіційних досліджень щодо прямих лікарських взаємодій із фіксованою комбінацією ОМ [6], є очікуваним, що лікарські взаємодії комбінованого препарату відображатимуть взаємодії окремих її компонентів – олопатадину і мометазону.

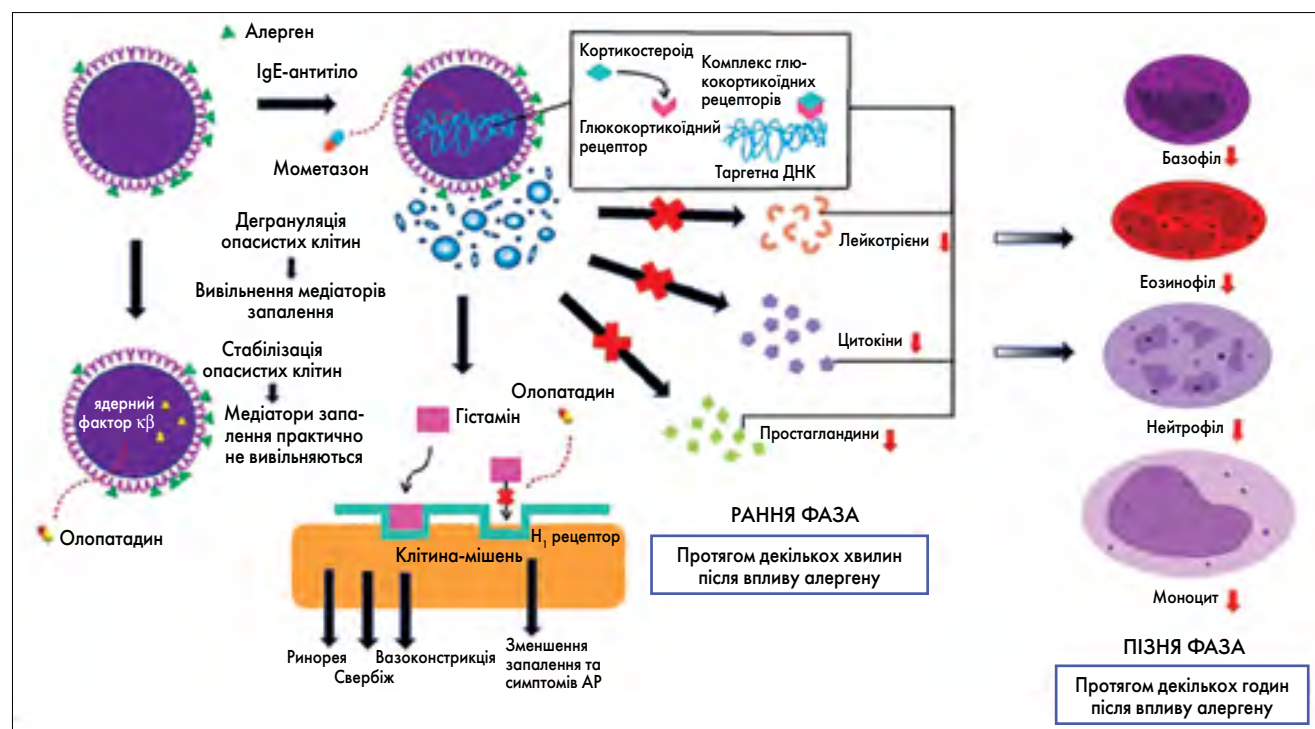


Рис. Механізм дії ОМ

Дозування і спосіб застосування

Оптимальне дозування фіксованої комбінації ОМ було визначено в ході дослідження II фази, яке порівнювало ефективність і безпеку одноразового застосування комбінованого препарату проти дворазового, в результаті було продемонстровано значне покращення показників загальних назальних симптомів (rTNSS) у порівнянні з плацебо при дворазовому застосуванні препарату.

Несприятливі наслідки

Маркування FDA описувало побічні реакції, пов'язані із застосуванням фіксованої комбінації ОМ, на основі об'єднаних даних досліджень Gross та співавт. [25] і Hampel та співавт. (n=1189) [26]. Найчастішими побічними реакціями (частота = 1%), що спостерігали в разі застосування препарату, були дисгевзія (спотворення відчуття смаку), носова кровотеча та відчуття дискомфорту в носі [6, 25, 26].

Значення застосування фіксованої комбінації ОМ для ведення пацієнтів та клінічної практики

Згідно із сучасними рекомендаціями, для стартової терапії САР застосовують інтраназальні АГП (ІНАГП), особливо за легкої форми захворювання [29].

Однак у разі персистуючого САР як бажаний препарат рекомендують ІНКС [29]. Виходячи з цих двох пунктів, сучасні гайдлайни рекомендують розглянути комбінацію ІНКС і ІНАГП для стартової терапії САР середньотяжкого і тяжкого ступеня в пацієнтів віком ≥ 12 років із тривалими симптомами, які не усуваються за допомогою монотерапії [29]. Це може бути значною мірою пов'язано з відмінностями в початку і тривалості дії ІНАГП та ІНКС.

ІНАГП виявилися ефективними в лікуванні симптомів, пов'язаних із закладеністю носа [30]. Згідно з даними, отриманими в ході досліджень III фази, початок дії комбінованого препарату становив приблизно 15 хв, що, найімовірніше, пов'язано з початком дії олопатадину гідрохлориду, що становить від 15 до 30 хв [25, 26]. До того ж ІНАГП має перевагу з огляду на цілеспрямовану доставку ліків у тканини носа, таким чином обмежуються системні ефекти [31]. Водночас ІНКС довели свою ефективність у зменшенні назальних симптомів САР в ході численних плацебо-контрольованих клінічних випробувань [17, 30]. Крім того, ІНКС продемонстрували сприятливий вплив на очні симптоми САР, які зазвичай поєднуються з назальними [30, 32]. Додатковою перевагою зменшення назальних та очних симптомів САР є значне поліпшення сну та якості життя [30, 33]. Результати обох досліджень III фази підтвердили тривалість ефекту фіксованої комбінації ОМ протягом усього 14-денного періоду лікування САР, з чого випливає, що ефект препарату згодом не слабшає [25, 26].

Фіксована комбінація ОМ забезпечує швидку та тривалу дію, що дає змогу використовувати препарат як дуже зручний та ефективний. Хоча застосування комбінованого препарату теоретично збільшує ризик побічних ефектів, усі клінічні випробування не показали статистично значущої різниці в частоті розвитку побічних ефектів комбінованого препарату порівняно з його окремими компонентами [25, 26]. Систематичний огляд з метааналіз двох рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) II фази і 3 РКД III фази за участю пацієнтів із САР у групі, що отримувала двічі на добу фіксовану комбінацію ОМ, і в контрольній групі, що отримувала плацебо [34], показали, що в усіх 5 дослідженнях статистично значуще поліпшувалися показники rTNSS (загальна оцінка тяжкості назальних симптомів) та iTNSS (миттєва оцінка загальних назальних симптомів). Більше того, в усіх 5 дослідженнях, що увійшли до систематичного огляду та метааналізу, було продемонстровано значне поліпшення очних симптомів у пацієнтів із САР [34].

Висновок

Поєднання АГП олопатадину й КС мометазону у складі фіксованої назальної комбінації забезпечує швидке полегшення симптомів САР та запобігає поступовому послабленню дії кожного компонента окремо. Дані численних клінічних випробувань II і III фаз продемонстрували, що зазначена фіксована комбінація забезпечує значне полегшення симптомів САР і є доцільним варіантом комбінованого лікування за допомогою одного лікарського засобу короткотривалого САР. Для пацієнтів віком ≥ 12 років фіксована комбінація ОМ може розглядатися як стартова терапія середньотяжкого і тяжкого САР зі стійкими симптомами, незважаючи на застосування монотерапії.

Реферативний огляд Lim L. et al. Intranasal Olopatadine-Mometasone in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. Annals of Pharmacotherapy, 2023.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію дивіться: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10600280221124230>

Ведення пацієнтів із тривалим COVID-19

Звіт Європейського респіраторного товариства

Унаслідок пандемії коронавірусного захворювання 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) станом на травень 2022 року було інфіковано більш як 300 млн світової популяції, що призвело до смерті понад 6 млн пацієнтів, і ці показники з часом зростають. Природний перебіг COVID-19 і його віддалені (у тому числі несприятливі) наслідки для здоров'я та вплив на пов'язану зі здоров'ям якість життя (ЯЖ) до кінця не вивчені. Тривале спостереження за пацієнтами, інфікованими SARS-CoV-2, має надважливе значення. З'являється все більше доказів і досліджень, які допомагають зрозуміти причини, механізми та ризики наслідків затяжного COVID-19.

У багатьох пацієнтів після COVID-19 відновлюється початковий стан здоров'я, але частка тих, хто переніс захворювання, страждає від стійких симптомів. Це є проблемою для пацієнтів і викликом для лікарів. Довготривалі наслідки, які виникають приблизно у 10% інфікованих, мають різний ступінь тяжкості і часто зачіпають багато органів. Основні симптоми тривалого перебігу захворювання – це задишка, втома, порушення сну, субфебрильна температура тіла, депресія, тривога, а також серцеві, легеневі та ниркові розлади. Нині немає затвердженої номенклатури щодо визначення тривалих наслідків COVID-19. Запропонованим формулюванням бракує чітких критеріїв визначення та стратифікації пацієнтів із цим станом.

Методи

Робоча група у складі 12 експертів із респіраторної медицини, легеневої фізіології, радіології та аналізу результатів опрацювали 16 клінічно значущих тем, що мали відношення до подальшого спостереження в разі COVID-19, з яких обрали 8 найважливіших:

1. Чи є особливості гострого перебігу захворювання, що дають можливість передбачити тривалі наслідки?
2. Які стратегії спостереження стосуються тромбоемболічних подій?
3. Які стратегії спостереження стосуються легеневої фізіології?
4. Які стратегії спостереження стосуються рентгенологічних досліджень?
5. Які стратегії спостереження стосуються інфекційного контролю?
6. Які стратегії спостереження стосуються когнітивних, психологічних наслідків і якості життя?
7. Які стратегії спостереження стосуються інвалідності?
8. Які стратегії спостереження стосуються подальшого догляду вдома (телемедицина/телереабілітація)?

Усі питання розглядали відповідно до правил Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society, ERS) для звітів, що базуються на систематичному пошуку літератури без повного систематичного огляду та метааналізу, тому цей документ не містить рекомендацій для клінічної практики. Систематичний пошук відбувався в базах даних MEDLINE та Cochrane CENTRAL до 26 березня 2021 року, розглядали англійські статті на тему 1-6-місячних наслідків COVID-19 у госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів. Клінічні випадки та серії випадків до уваги не брали. Попередні результати звіту обговорювали на віртуальній зустрічі і переглядали, доки не було досягнуто консенсусу та схвалення підсумкового звіту всіма співавторами. Звіт ґрунтується на доказах, клінічному досвіді учасників робочої групи, систематичному пошуку літератури та критичній дискусії експертів. У звіті узагальнено відповідну літературу і поточну практику та вказано, де учасники робочої групи погоджуються з опублікованими рекомендаціями. Рисунок ілюструє поточну практику учасників робочої групи.

Клінічне питання 1. Чи існують особливості гострого перебігу COVID-19, що дають можливість передбачити тривалі наслідки?

Узагальнений підсумок

Вік і тяжкість COVID-19 (оцінена за такими критеріями: оксигенація та режим штучної вентиляції легень, ГРДС та рентгенологічні дані), а також деякі біологічні параметри (D-димер, кількість Т-клітин, ЛДГ та ІЛ-6) виявилися найкращими предикторами порушення дифузійної здатності легень і формування легеневого фіброзу. І навпаки, пов'язана зі статтю, віком або кількістю симптомів тяжкість COVID-19 протягом першого тижня захворювання не була асоційована з тривалим збереженням симптомів. Ці дані базуються на кількох невеликих дослідженнях і потребують підтвердження в більших випробуваннях.

Клінічне питання 2. Які стратегії спостереження стосуються тромбоемболічних подій?

Узагальнений підсумок

Наразі незрозуміло, чи призводять притаманні тяжкій формі COVID-19 легенева тромбоемболія та запальна легенева мікроангіопатія до таких наслідків, як хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ) або легенева артеріальна гіпертензія. Пацієнтам зі стійкою задишкою під час фізичного навантаження через 3-6 міс після виписки без ознак затемнення паренхіми легень на КТБР досліджують ФЗД. У разі нормальних об'ємів легень і нормальної або зниженої DLCO відповідно до затверджених настанов показані ехокардіографія

та КТ із контрастним підсиленням для виявлення значного ураження легневих судин. Якщо за допомогою КТ із контрастним підсиленням не вдалося виключити ХТЕЛГ, пропонують дослідження легеневої перфузії за допомогою ОФЕКТ або ДЕКТ, щоб виключити ураження судин навіть за відсутності емболії легеневої артерії під час гострого захворювання. Як зазначено в попередніх настановах ERS/ATS (Американське торакальне товариство, American Thoracic Society) – якщо є ознаки значної ЛГ, треба розглянути направлення пацієнтів до спеціалізованого центру ЛГ.

Клінічне питання 3. Які стратегії спостереження стосуються фізіології легень?

Узагальнений підсумок

Згідно з доступною на сьогодні літературою дослідження ФЗД проводять у середньому через 3 міс після початку COVID-19. Визначення ФЗД передбачає щонайменше дослідження статичних легневих об'ємів, а в ідеалі – вимірювання ЗЕЛ, швидкості потоку видиху та оцінку DLCO і вважається корисним для оцінки віддаленого впливу на легеневу функцію з боку більшості дослідників. Потрібно узгодити між численними центрами такі питання:

- представлення результатів;
- критерії для встановлення відхилень від норми;

- критерії включення пацієнтів;
- проспективне дослідження легеневої функції.

Згідно з усіма дослідженнями висока поширеність порушень легеневого газообміну є основною ознакою розладів ФЗД у пацієнтів із COVID-19. Більшість учасників робочої групи надають скореговані за гемоглобіном результати DLCO, і разом з АО та K_{CO} це допомагає спеціалістам виявити причини, що зумовлюють зміни легеневого газообміну. Велике міжнародне багаточентрове дослідження з одночасним визначенням DLNO та DLCO могло б надати більше корисної інформації.

Клінічне питання 4. Які стратегії спостереження стосуються рентгенологічних досліджень?

Узагальнений підсумок

Незрозуміло, чи фіброзоподібні зміни на КТ є незворотними (наприклад, унаслідок ГРДС), чи повільно регресуючими інфільтратами, вторинними щодо організуючої пневмонії, що також супроводжуються легкими деформаціями, які імітують справжній фіброз. Ризик надмірного виявлення легеневого фіброзу під час контрольних КТ-досліджень вбачається частішим за наявності деформації бронхів у ділянках з ознаками організуючої пневмонії. Учасники робочої групи не називають таку деформацію бронхів тракційними бронхоектазами, які, за визначенням, є встановленою КТ-ознакою незворотного

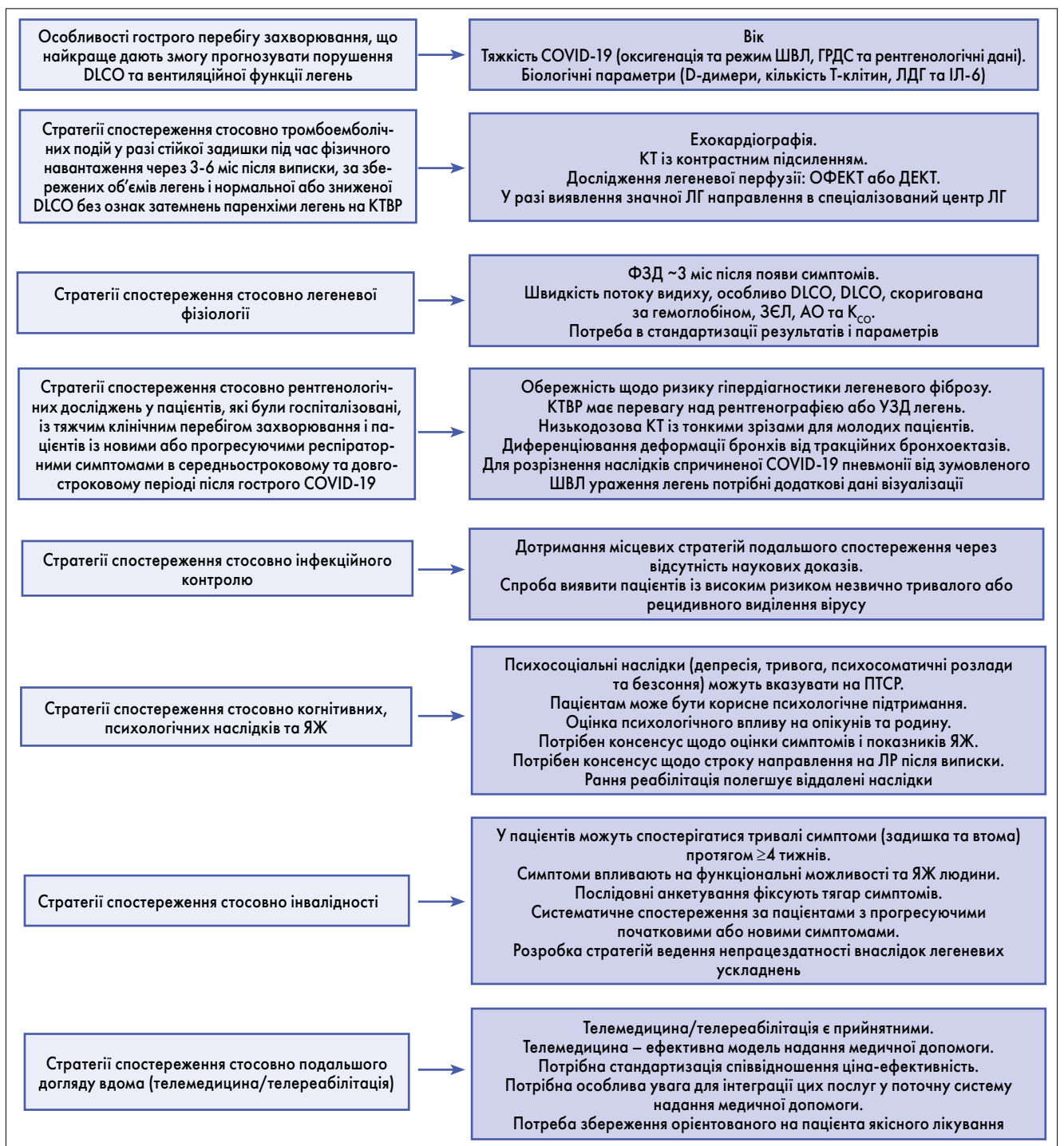


Рис. Поточна практика учасників робочої групи щодо ведення пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19, протягом 1-6 міс після гострої інфекції COVID-19 (на основі 8 клінічних пріоритетів і питань).

Рисунок описує досвід лікування пацієнтів із COVID-19 учасниками робочої групи та не є рекомендацією для клінічної практики: DLCO – дифузійна здатність легень для оксиду вуглецю; ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром; ЛДГ – лактатдегідрогеназа; ІЛ – інтерлейкін; КТ(БР) – комп'ютерна томографія (високої роздільної здатності); ОФЕКТ – одnofотонна емісійна КТ; ДЕКТ – двоенергетична КТ; ЛГ – легенева гіпертензія; ФЗД – функція зовнішнього дихання; ЗЕЛ – загальна ємність легень; АО – альвеолярний об'єм; K_{CO} – коефіцієнт переносу оксиду вуглецю легень; ПТСР – посттравматичний стресовий розлад; ЛР – легенева реабілітація, ШВЛ – штучна вентиляція легень.

фіброзу легень. Тому більшість учасників робочої групи обережні щодо встановлення діагнозу фіброзу, особливо під час ранньої контрольної КТ, де зміни паренхіми спостерігаються часто і більш схильні до розрішення. Ураховуючи високу частку осіб, в яких розвивається ГРДС або які перебувають на ШВЛ, розвиток фіброзу легень спричинює занепокоєння. Потрібні додаткові дані візуалізації, щоб чітко відрізнити наслідки вірусної пневмонії від спричиненого ШВЛ ураження легень. Очікується видання керівництва з рекомендаціями, коли та як треба направляти пацієнтів на рентгенологічне дослідження. Учасники робочої групи розглядають можливість подальшого візуалізаційного спостереження за пацієнтами, які або були госпіталізовані, і/або з тяжчим клінічним перебігом захворювання, або які мають нові чи прогресуючі респіраторні симптоми в середньостроковому та довгостроковому періоді після гострої COVID-19. Є рекомендації повторювати КТ у пацієнтів зі стійкими симптомами через 12 тиж після виписки для доповнення клінічної оцінки.

КТ є найбільш використовуваним методом візуалізації для спостереження за пацієнтами, які перенесли спричинену COVID-19 пневмонію. Безсумнівно, дрібні залишкові зміни, такі як симптом «матового скла», найкраще відображаються за допомогою КТ, а не рентгенографії органів грудної клітки чи УЗД легень. Оскільки на це захворювання страждає значна частка молодих пацієнтів, яким може знадобитися повторне обстеження, варто підкреслити, що учасники робочої групи використовують протокол низькодозової КТ із тонкими зрізами.

Клінічне питання 5. Які стратегії спостереження стосуються інфекційного контролю?

Узагальнений підсумок

Більшість учасників робочої групи після гострого перебігу COVID-19 у конкретних підгрупах пацієнтів за індивідуальним рішенням проводять повторне ПЛР-тестування, ураховуючи відсутність наукових доказів і загальнодовизнаних стратегій подальшого спостереження для інфекційного контролю в разі COVID-19. Пацієнтам з імунodefіцитом, гематологічним, онкологічним хворим, а також пацієнтам із некомпетентними Т- або В-клітинами доцільно призначати повторне тестування з індивідуальною частотою (наприклад, раз на тиждень) у зв'язку із затяжним статусом високого ризику або рецидивним виділенням вірусу.

Клінічне питання 6. Які стратегії спостереження стосуються когнітивних, психологічних наслідків та якості життя?

Узагальнений підсумок

Між показниками ЯЖ пацієнтів, що перебували в загальних палатах та у відділенні інтенсивної терапії, спостерігають незначні відмінності. Потрібне більш поглиблене дослідження у великих когортах зі включенням тяжких пацієнтів із відділень реанімації. Є потреба в зменшенні частоти та уникненні ПТСР. Довгострокові психосоціальні наслідки (наприклад, депресія, тривога, психосоматичні розлади та безсоння) та виявлення симптомів, що свідчать про ПТСР, потребують негайного клінічного спостереження згідно з відповідними настановами. Рання реабілітація допомагає зменшити прояви ПТСР і полегшити його віддалені наслідки. На сьогодні легенева реабілітація базується на досвіді інших хронічних респіраторних захворювань. Потрібні подальші дослідження та консенсус щодо ЛР. Також потрібний консенсус щодо вибору кінцевих точок для мінімізації клінічного тягаря та стандартизації досліджень.

Не можна ігнорувати психосоціальні аспекти, особливу увагу треба приділяти навантаженню на опікунів, підтриманню сім'ї, а також впливу рецидивів і перехресних інфекцій.

Пов'язана зі здоров'ям ЯЖ охоплює вплив симптомів і внесок захворювання у можливий розвиток інвалідності. Подальше обговорення пов'язаних з інвалідністю симптомів наведено в клінічному питанні 7.

Клінічне питання 7. Які стратегії спостереження стосуються інвалідності?

Узагальнений підсумок

Спостереження за хворими на COVID-19 свідчать, що пацієнти, які одужують після гострої фази, можуть мати тривалі симптоми протягом ≥ 4 тиж, які зумовлюють втрату працездатності зі зниженням функціональних можливостей та обмеженням повсякденної діяльності. Це впливає на деякі, якщо не на всі, аспекти пов'язаної зі здоров'ям ЯЖ. Більшість учасників робочої групи систематично спостерігають за перехворілими на COVID-19 пацієнтами з прогресуючими початковими або новими симптомами, що пов'язані з інвалідизацією. Зниження переносимості фізичних навантажень, слабкість або обмеження рухливості потребують допомоги в повсякденній діяльності (годування, одягання, купання, туалет, водіння, прибирання та покупка продуктів тощо) і допомагають клініцистам розробити відповідні стратегії ведення непрацездатності внаслідок легеневих ускладнень. Програми реабілітації, у тому числі фізичні вправи, можуть зменшити довготривалу втрату працездатності. Клініки з ведення тривалого COVID пропонують єдине вікно для оцінки та моніторингу інвалідності. На часі проспективні когортні дослідження для визначення найефективніших втручань.

Клінічне питання 8. Які стратегії спостереження стосуються подальшого догляду на дому (телемедицина/телереабілітація)?

Узагальнений підсумок

Дистанційний прийом у телемедицині часто можна порівняти з традиційним особистим прийомом у лікаря. Незважаючи на те, що телемедицина і телереабілітація є прийнятними, їхні стандарти ще незрозумілі, зокрема співвідношення витрат і ефективності. Телемедицина була ефективним способом надання медичної допомоги під час пандемії та може впроваджуватися і далі. Потрібно приділити особливу увагу інтеграції цих послуг у поточну систему надання медичної допомоги, зберігаючи орієнтовану на пацієнта якісну допомогу. На часі подальші високоякісні дослідження для успішного впровадження цих підходів.

Обговорення

Очевидно, що тривалий COVID-19 є глобальною проблемою охорони здоров'я із серйозними наслідками для захворілих. Особливо це впливає на емоційне благополуччя та ЯЖ. Міжнародний консорціум з оцінки результатів у сфері охорони здоров'я нещодавно опублікував Стандартизований мінімальний перелік станів для клінічної допомоги пацієнтам із COVID-19. Перелік містить п'ять категорій:

1. Функціональний статус і ЯЖ.
2. Психічне функціонування.
3. Соціальне функціонування.
4. Клінічні результати.
5. Симптоми.

Хоча ці результати можуть потребувати певного корегування для супутніх захворювань, підходів до лікування та демографічних даних, консенсусні рекомендації допомагають скерувати клінічні послуги та надати можливість порівняти дані клінічних результатів, орієнтованих на пацієнта.

Активне лікування та стратегії запобігання постійним симптомам і потенційним довгостроковим ускладненням продовжують досліджувати, оскільки формується більш повне розуміння наслідків COVID-19. У жовтні 2021 року були оприлюднені результати багатоцентрового довгострокового дослідження дорослих, виписаних після госпіталізації з клінічним діагнозом COVID-19 у Великій Британії (Post-hospitalisation COVID-19 study, PHOSP-COVID). У ході дослідження було встановлено, що серйозні психічні і фізичні порушення не залежать від ступеня гострого ураження легень і можуть бути пов'язані з персистуючим системним запаленням. Дослідники запропонували проактивний підхід і цілісну клінічну допомогу, яка є стратифікованою та персоналізованою для поліпшення психічного, фізичного та когнітивного здоров'я. Через 6 міс після виписки захворюваність була більшою серед жінок, осіб середнього віку та тих, хто мав дві або більше коморбідності і тяжчу гостру хворобу. Ураховуючи мультисистемний характер спричиненої COVID-19 патології, оптимальним є міждисциплінарний підхід. В усьому світі з'являються численні багатопрофільні post-COVID-19 центри з клінічними програмами, розробленими для задоволення потреб пацієнтів із патологією внаслідок COVID-19. Там надають допомогу хворим, що були раніше госпіталізовані з приводу COVID-19, лікувалися амбулаторно, але страждають від стійких респіраторних симптомів після COVID-19 або попередньо мали захворювання легень, перебіг яких ускладнився через COVID-19.

Схоже, що тривалий COVID-19 має перехрест з ускладненнями гострого COVID-19, тому його важко визначити. Подальші докази та дослідження міждисциплінарних груп мають вирішальне значення для розуміння причин, механізмів, ризиків і наслідків тривалого COVID-19. Кінцевою метою є розробка профілактичних заходів, методів реабілітації та стратегій клінічного лікування. Варто розробити спрямовані на лікування тривалого COVID-19 персоналізовані втручання в багатопрофільних post-COVID-19 центрах, що передбачають дозоване фізичне навантаження, фізіотерапію, безперервне спостереження та когнітивно-поведінкову терапію. Увага до статі та віку, а також скринінг усіх пацієнтів щодо низки симптомів фізичного і психічного здоров'я, зокрема тривоги та когнітивних розладів незалежно від тяжкості COVID-19, будуть потрібні для цілеспрямованої допомоги на індивідуальному рівні та у групах пацієнтів із подібним статусом.

Попередні звіти підтверджують доцільність і безпеку спеціальної програми телереабілітації для осіб, що перенесли спричинену COVID-19 пневмонію, із явним поліпшенням переносимості фізичних навантажень і зменшенням задишки.

З клінічної точки зору, лікарі мають знати про симптоми, ознаки та біомаркери, виявлені у перехворілих на COVID-19 пацієнтів, щоб швидко оцінити, визначити та зупинити тривале прогресування COVID-19, а також мінімізувати ризик хронічних наслідків. Було б корисним виявлення можливих біомаркерів або лабораторних тестів, подібних до тих, що доступні для гострої інфекції або гіперзапального синдрому. Дані про те, що через 6 міс після первинного зараження COVID-19 майже третина хворих матиме патологію легень, є сумнівними. Чи має місце в такій високій частці пацієнтів клінічно значуще інтерстиціальне захворювання легень, чи ми маємо інтерпретувати ці результати з більшим скептицизмом? Постійний моніторинг і регулярне подальше спостереження

дадуть лікарям можливість оцінити клінічно значущі легеневі наслідки, своєчасно виявляти тривалі прояви COVID-19 та поліпшувати лікування.

Цей звіт ERS мав на меті описати докази з восьми клінічних питань щодо тривалих наслідків COVID-19. Систематичний пошук було завершено в березні 2021 року. Дані, що відповідають критеріям включення, але опубліковані після кінцевої дати, не були опрацьовані. Мета цього документа полягала в тому, щоб надати короткий перший огляд виявлених клінічних питань, щоб допомогти клініцистам розглянути важливі аспекти подальшого спостереження за пацієнтами з COVID-19. Це твердження найперше стосується дихальної системи. З огляду на обсяг публікацій, пов'язаних із COVID-19, ми плануємо оновити цю заяву та додатково надати рекомендації для клінічної практики.

Рекомендації щодо подальших досліджень

Дослідження наслідків COVID-19 є глобальним пріоритетом: національні інститути охорони здоров'я США інвестують 1,15 млрд доларів США, а у Великій Британії інвестується 38,5 млн фунтів стерлінгів. Фактори ризику та характер симптомів, пов'язаних із довгостроковими наслідками, залишаються такими, що важко визначити. Важливо, що співпраця клінічних досліджень ERS із проблем COVID-19 (European respiratory Network for Data-sharing in COVID-19, END-COVID) має на меті об'єднати національні довгострокові ініціативи щодо COVID-19 в Європі. END-COVID має намір вивчити віддалені наслідки COVID-19 у тих, хто потребував госпіталізації — як у тих, хто попередньо мав захворювання легень, так і в тих, у кого раніше не було легеневої і супутніх захворювань.

Пріоритетним завданням є виявлення передумов виникнення тривалих наслідків після SARS-CoV-2-інфекції. Проводять деякі дослідження для виявлення осіб із найбільшим ризиком, але наявність внутрішніх, зовнішніх (біологічних, психологічних і соціальних), а також пов'язаних із госпіталізацією та лікуванням чинників потребує глибшого дослідження. Терміново потрібні дослідження впливу фізичних/біологічних і функціональних соматичних механізмів на прояви тривалого COVID-19. Гістопатологічне фенотипування та генотипування є вирішальними для глибшого розуміння патогенезу та відмінностей імунологічної відповіді і тканинної регенерації.

Великі багатоцентрові дослідження оцінюватимуть віддалені наслідки легеневої фізіології та візуалізації разом із факторами пацієнта, зокрема інвалідністю та ЯЖ. Потрібні додаткові дані, щоб визначити вплив вакцин проти COVID-19 на тих, у кого діагностовано тривалий COVID-19.

Висновки

- Вік і тяжкість на початку захворювання, можливо, пов'язані з віддаленими наслідками COVID-19, але не обов'язково ведуть до збереження симптомів, тому потрібні подальші дослідження.
- Для пацієнтів зі стійкою задишкою під час фізичного навантаження через 3–6 міс після виписки, що не пояснюється результатами КТ або ФЗД, на думку більшості учасників робочої групи, показані ехокардіографія та КТ із контрастуванням для виявлення ураження легеневої судини.
- Корисним інструментом для оцінки віддаленого впливу COVID-19 на функцію легень є ФЗД, а саме дослідження статичних легеневої об'ємів, швидкості потоку видиху та DLCO.
- Пацієнтам зі стійкими симптомами рекомендовано провести контрольну КТ через 12 тиж після виписки як доповнення до клініко-функціонального обстеження. Учасники робочої групи обережні під час інтерпретації виявлених на КТ-змін, беручи до уваги ризик гіпердіагностики легеневого фіброзу.
- Більшість учасників робочої групи проводять повторне ПЛР-тестування після гострого перебігу COVID-19 в окремих підгрупах пацієнтів за індивідуальним рішенням, ураховуючи відсутність наукових доказів.
- Учасники робочої групи не ігнорують довгострокові психологічні та психосоціальні наслідки інфекційних захворювань, і більшість з учасників проводять оцінку симптомів та ЯЖ пацієнтів. Існує потреба в консенсусі щодо легеневої реабілітації, яка допомагає зменшити ПТСР і полегшити довгострокові наслідки.
- Згідно з поточними даними, пацієнти, які одужують після гострої фази, можуть мати тривалі симптоми, що впливають на функціональну працездатність і повсякденну діяльність. Більшість учасників робочої групи оцінюють і систематично спостерігають за хворими на COVID-19, в яких симптоми не пройшли, з'явилися або прогресують.
- Телемедицина та телереабілітація є прийнятними, а телемедицина була ефективною під час пандемії. Інтеграція цих послуг у поточні системи надання медичної допомоги має зберегти орієнтовану на пацієнта якісну допомогу.

Antoniou K.M. et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. Eur Respir J. 2022;60:2102174.
DOI: 10.1183/13993003.02174-2021.

Переклад з англ. — наукової співробітниці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), к. мед. н. Світлани Опімах

І.В. Гогунська, д. мед. н., професор, Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»

Чи існує взаємозв'язок між профілем безпеки антигістамінних препаратів і небезпечними наслідками їх застосування



І.В. Гогунська

Антигістамінні препарати (АГП) широко застосовують у клінічній практиці в усьому світі, але сучасні публікації фіксують нашу увагу на тому, що АГП можуть бути небезпечними, адже вони стали причиною як випадкових, так і навмисних смертей.

Ключові слова: алергічний риніт, антигістамінні препарати, смертність від психоактивних речовин, гемато-енцефалічний бар'єр, біластин.

У США дифенгідрамін (Димедрол) є одним із 10 препаратів, які найчастіше спричиняють смерть від передозування, що відповідає понад 2 тис (3%) усіх смертей від передозування ліками. Це також третій найпоширеніший препарат, що його використовують у самогубствах, пов'язаних із одним препаратом (Hedegaard H. et al., 2017).

АГП на постійній основі приймають для контролю алергічних реакцій або седатії. Проте зростає занепокоєння щодо неправильного використання седативних АГП. Саме через це було ініційовано дослідження (Ouyek J. et al., 2021), мета якого оцінити смертність, пов'язану з АГП, в Англії протягом 2000-2019 років.

Оцінювалися випадки, зареєстровані Національною програмою зі смертності від передозування психоактивними речовинами в Англії в 2000-2019 роках, із виявленням АГП у ході посмертного аналізу. Останній продемонстрував, що з 2009 по 2019 рік неухильно зростає смертність на тлі прийому безрецептурних АГП. Усього зафіксовано 1524 смерті, спричинені прийомом АГП I покоління, третина з яких припадає на дифенгідрамін і гідроксизин та інші (рис. 1, табл.).

Попри те що АГП II покоління вважаються повністю безпечними, їх прийом також був асоційований із загибеллю 140 пацієнтів. Звичайно, ця цифра незрівнянно нижча за попередні, однак варто враховувати, що в список потрапили такі поширені препарати, як цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин (рис. 2).

Результати дослідження продемонстрували:

- загалом у 1537 випадках посмертно було виявлено вміст 1666 АГП, тобто один пацієнт приймав ≥ 2 АГП одночасно;
- сліди седативних АГП, які можна придбати без рецепта, виявляли в переважній більшості випадків (85,2%; $p < 0,01$);
- гостре передозування було найпоширенішою основною причиною ненавмисних смертей (94,1% випадків; $n=956/1016$);
- ще в 1,8% випадків ненавмисних смертей ($n=18/1016$), наприклад унаслідок утоплення, падіння з висоти, ДТП, їх причину патологоанатоми пов'язували із седативною дією АГП.

Отже, це перший за більш як 40 років звіт про смертність, пов'язану з прийомом АГП, в Англії. Зростаюча тенденція

до смертельних випадків, спричинених застосуванням АГП, може бути зумовлена їх дедалі більшою доступністю та незначною, на думку як пацієнтів, так і спеціалістів, небезпекою. Усвідомлення небезпечних седативних властивостей деяких АГП підвищується серед осіб, які навмисно шукають цих ефектів. Необхідний терміновий перегляд фармакологічної класифікації седативних АГП, щоб зменшити шкоду від них.

Лікарям, які все ще застосовують у своїй практиці АГП I, треба нагадати, що ці

препарати легко проникають крізь гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) і окупують H_1 -рецептори, розташовані на постсинаптичних мембранах гістамінергічних нейронів по всій центральній нервовій системі (ЦНС).

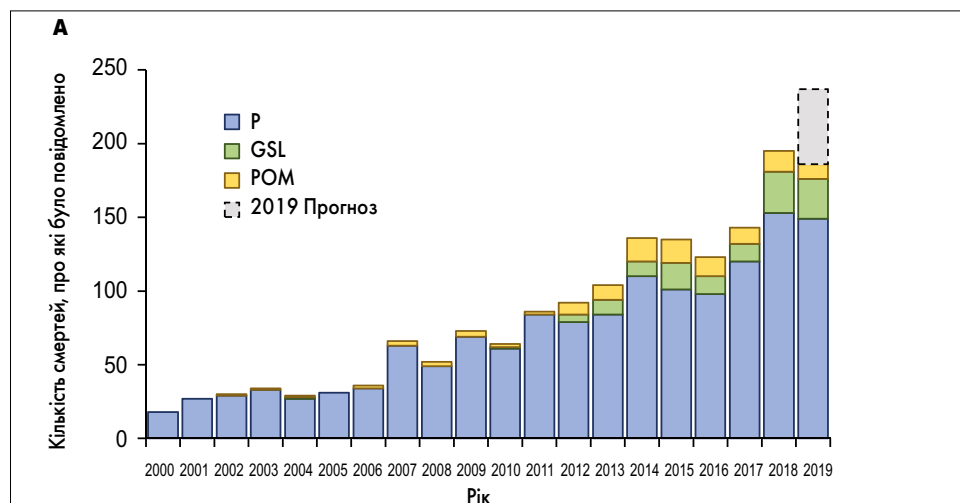
Ризики, пов'язані з H_1 -АГП I покоління: позиційний документ GA²LEN

- H_1 -АГП I:
- зменшують фазу швидкого сну;
- погіршують процес навчання та знижують ефективність роботи;

Таблиця. Кількість смертельних випадків унаслідок застосування АГП різних типів, про які було повідомлено Національній програмі зі смертності від передозування психоактивними речовинами (Англія, 2000-2019), і категорія відпуску лікарського засобу, за якою було отримано кожен АГП.

АГП	Кількість випадків	Категорія відпуску лікарського засобу
I покоління	1524	
Прометазин	416	P
Дифенгідрамін	411	P
Циклізин	400	P
Хлорфенірамін	174	P
Гідроксизин	97	POM
Доксиламін	13	P
Триметазидин	5	POM
Цинаризин	4	P
Бромфенірамін °	1	-
Ципрогептадин	1	P
ізотипендил °	1	-
Триполідин	1	POM
II покоління	140	
Цетиризин	101	GSL
Лоратадин	25	GSL
Фексофенадин	7	POM
Дезлоратадин	6	POM
Мізоластин	1	POM
Невідомі		

Примітка. ° – не зареєстрований у Великій Британії.



Примітки. Місця, де були придбані АГП: P (pharmacy) – тільки аптечна мережа – АГП; GSL (General sale list) – безрецептурні медикаменти, дозволені до продажу через загальну торговельну мережу – АГП; POM (prescription-only medication) – ліки, що відпускаються тільки за рецептом – АГП; 2019 Прогноз – прогнозована кількість смертей, яка ще буде і яка була розрахована на основі попередніх тенденцій.

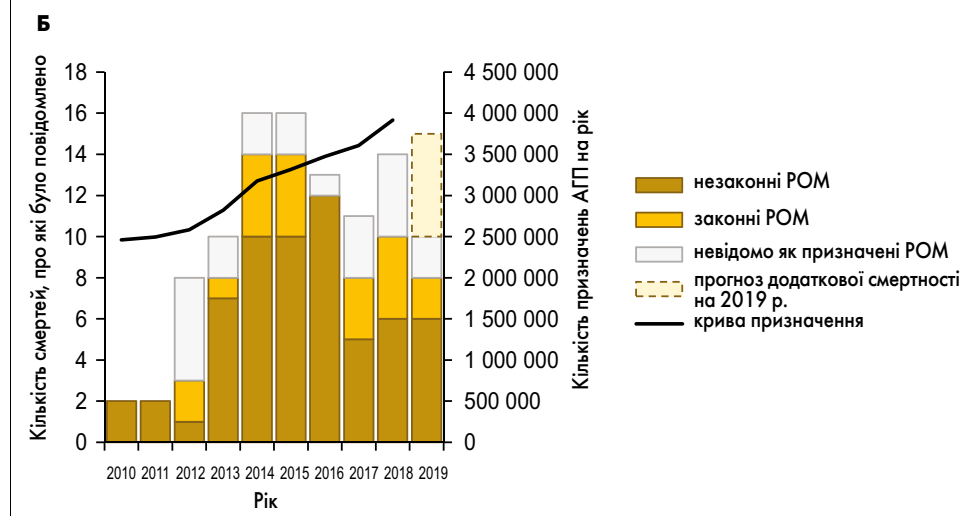
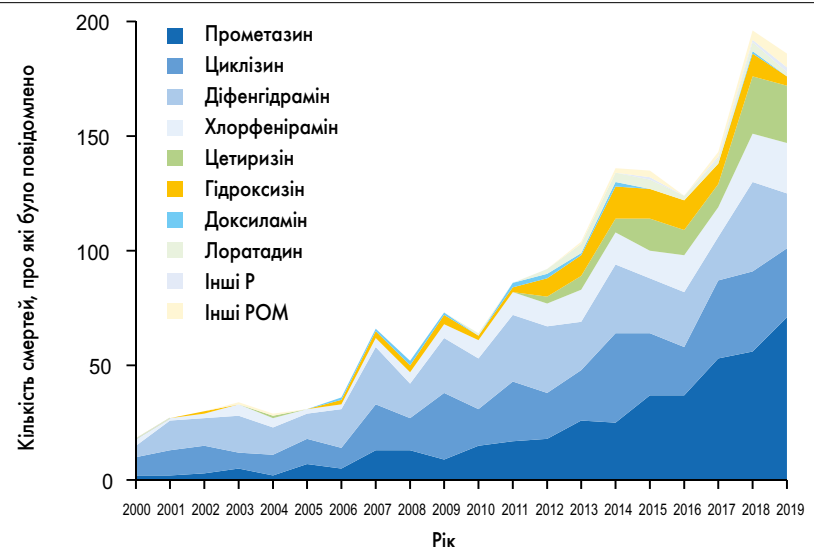


Рис. 1. А) Кількість смертей, про яку було повідомлено в органи Національної програми зі смертності від передозування психоактивними речовинами в Англії (2000-2019), категорія тих, хто отримував АГП.

Б) Джерела АГП, які відпускаються лише за рецептом лікаря, що їх було виявлено під час патологоанатомічного дослідження у випадках, про які було повідомлено Національній програмі зі смертності від передозування психоактивними речовинами в Англії (2000-2019; Ouyek J. et al., 2020)



Примітки. Кожен АГП було класифіковано відповідно до категорії отримання: аптечні АГП (P) – блакитний; АГП загальної ліцензії на продаж (GSL) – зелений і АГП, що відпускаються лише за рецептом (POM) – жовтий. Інші P – АГП, у тому числі ципрогептадин. Інші POM – АГП, у тому числі фексофенадин, дезлоратадин, мізоластин і трипрепазин (алімепазин) і триполідин.

Рис. 2. Кількість смертельних випадків унаслідок застосування АГП різних типів, про які було повідомлено Національній програмі зі смертності від передозування психоактивними речовинами (Англія, 2000-2019) (Ouyek J. et al., 2020)

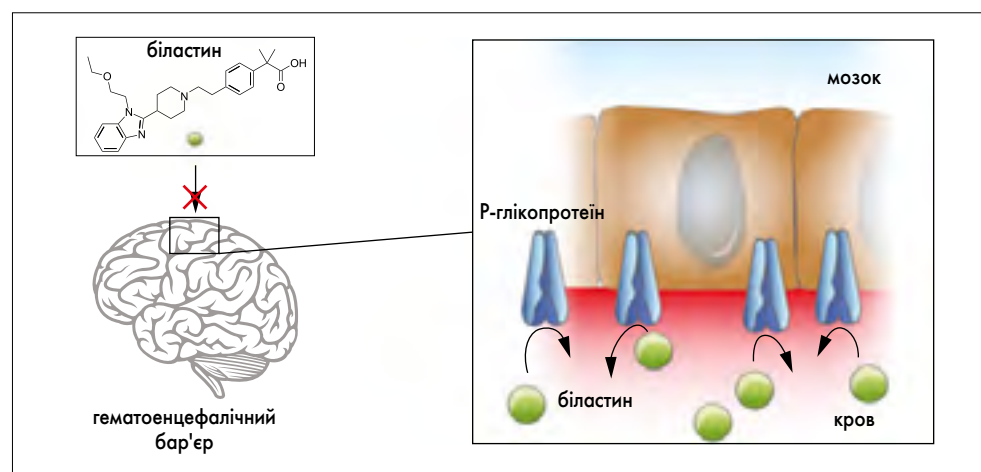


Рис. 3. Р-глікопротеїн – активний ефлюксийний транспортер крізь ГЕБ, який запобігає проникненню біластину в мозок (Church M.K., Labeaga L., 2017)

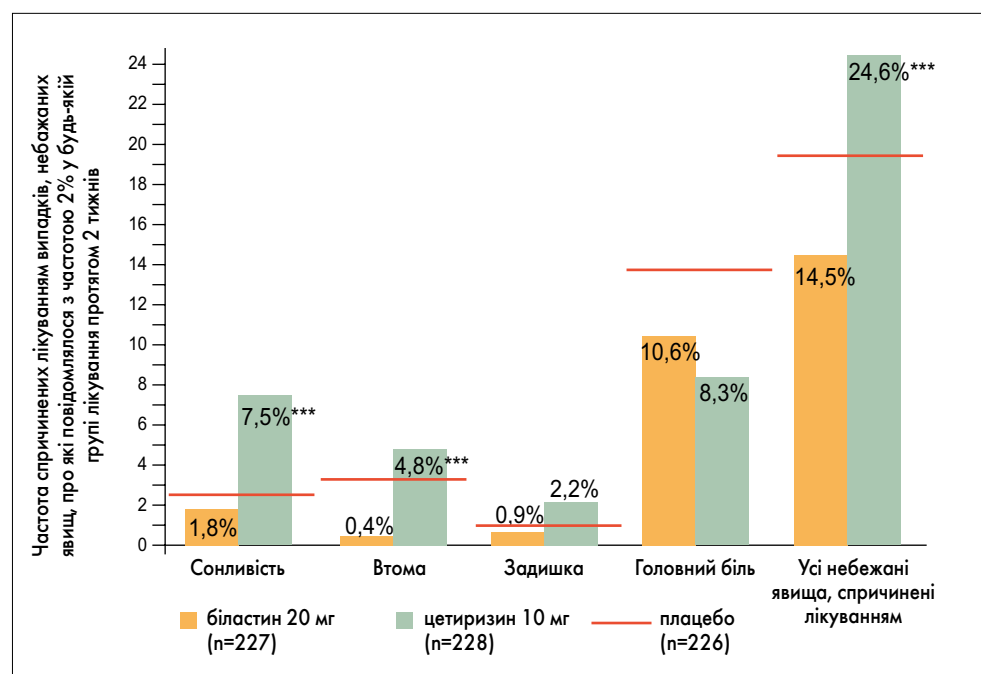


Рис. 4. Переносимість біластину (Ніксар®) у клінічних дослідженнях (Kuna P. et al., 2009)

- можуть стати причиною авіакатастрофи та ДТП;
- пов'язані з випадками смерті немовлят і дітей раннього віку внаслідок випадкового або навмисного передозування;
- пов'язані з випадками самогубств;
- проявляють у деяких випадках кардіотоксичність у разі передозування.

Рекомендовано, щоб H_1 -АГП I покоління не могли бути доступними без рецепта для самостійного лікування алергічних та інших захворювань, коли неседативні H_1 -АГП нового покоління зі значно вищим співвідношенням ризик/користь широко доступні за конкурентними цінами.

Дві функціональні групи H_1 -АГП

H_1 -АГП II не можуть вільно проникати крізь ГЕБ. За допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), яку використовували для підтвердження проникнення H_1 -АГП у мозок людини, було встановлено новий стандарт, згідно з яким окупация H_1 -рецепторів ЦНС може безпосередньо впливати на її функцію.

Седативні властивості (сонливість і порушення працездатності) пов'язані з пригніченням гістамінових рецепторів у ЦНС. Окупация H_1 -рецепторів ЦНС (H_1RO) є показником седативного потенціалу, який корелює з даними, отриманими в результаті клінічних досліджень. Важливість H_1RO як показника неседативних властивостей АГП було також підтверджено Консенсусною групою з питань АГП нового покоління (Consensus Group on New-Generation Antihistamines, CONGA).

Для вимірювання H_1RO АГП використовують мічений доксерин і ПЕТ. Залежно від показника H_1RO всі АГП поділяють на:

- неседативні (<20%);
- незначуще седативні (20-50%);
- седативні (250%).

Більшість відомих і використовуваних сьогодні молекул (фексофенадин, ебастин, левоцетиризин та ін.) окупують менш ніж 20% рецепторів, тобто є неседативними.

Серед усіх неседативних АГП лише біластин у дозі 20 мг і олопатадин (очні краплі) не окупують H_1 -рецептори; відповідно, їх можна віднести до препаратів, що не проникають у ЦНС.

До цього дослідження не увійшли дезлоратадин у дозі 5 мг і лоратадин у дозі 10 мг, які окупують 6,47% і 13,8% H_1 -рецепторів відповідно.

Важливо зазначити, що деякі лікарські засоби з низькою молекулярною масою (<400 Да) можуть проникати крізь ГЕБ за допомогою пасивної дифузії. Проникнення крізь ГЕБ зменшується в 100 разів за збільшення молекулярної маси з 300 до 450 Да. А з усіх найширше застосовуваних препаратів молекула біластину має найвищу молекулярну масу.

У низці досліджень (Bosma R. et al., 2018; Jauregizar N. et al., 2009) було продемонстровано, що біластин має високу селективність/спорідненість до H_1 -гістамінових рецепторів з їх тривалим зв'язуванням, що й пояснює його тривалу дію. Біластин швидко всмоктується після прийому всередину і майже не взаємодіє з іншими препаратами (Lucero M.L. et al., 2012; Wang X.Y. et al., 2016). Біластин має високу спорідненість до Р-глікопротеїну, що зумовлює обмеження його транзиту крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), а отже, і зменшення можливості седатії (рис 3). Позитронно-емісійна томографія показала, що біластин здатен окупувати приблизно 0% H_1 -рецепторів мозку, тому його можна розглядати як «АГП, що не проникає в мозок». Коли

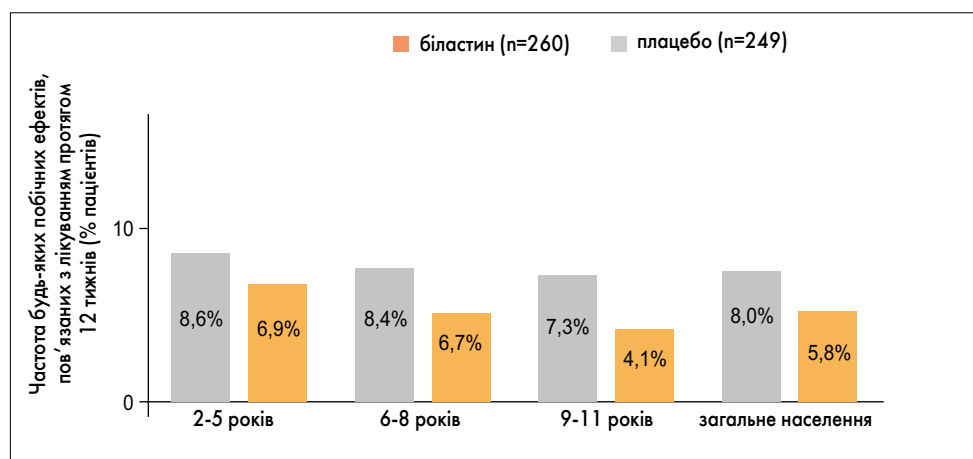


Рис. 5. Переносимість біластину (Ніксар®) в дитячій популяції (Novak Z. et al., 2016)

окупация H_1 -рецепторів становить $\leq 20\%$, препарат можна класифікувати як «неседативний» (Papadopoulos N.G. et al., 2019).

Залишкові ефекти седативних АГП

Існує феномен залишкових ефектів АГП. Так на прикладі дифенгідраміну (50 мг) і кетотифену (1 мг) було доведено, що період напіврозпаду препаратів у мозку приблизно в 4 рази довший, ніж у плазмі, і становить 30 і 45 год відповідно. Також відомо, що седативні АГП впливають на циркадний цикл сну і бадьорості, затримуючи виникнення фази швидкого сну або скорочуючи її тривалість. Сонливість і порушення працездатності спостерігають на наступний день як післядію (Kawauchi H. et al., 2019).

Дослідження ефективності біластину

Біластин (Ніксар) добре переноситься пацієнтами, що показало багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження, в якому порівнювали ефективність і безпеку біластину в дозі 20 мг 1 раз на добу, цетиризину в дозі 10 мг 1 раз на добу і плацебо при симптоматичному лікуванні пацієнтів (n=683) з алергічним ринітом (АР) упродовж 14 днів. Було продемонстровано, що в пацієнтів із сезонним АР виникнення сонливості та втоми на тлі застосування біластину, на відміну від цетиризину, дорівнювало плацебо. У пацієнтів із цілорічним АР застосування біластину також демонструвало сонливість на рівні плацебо (Kuna P. et al., 2009) (рис. 4). Таким чином, препарат відповідає вимогам до АГП поточних рекомендацій ARIA.

Оскільки пацієнти з алергічними захворюваннями доволі часто потребують тривалого лікування, а саме лікування із застосуванням АГП, було проведено одне з найдовших (протягом 52 тиж) досліджень оцінки ефективності застосування АГП у пацієнтів з АР (Okubo K. et al., 2017). У результаті було показано, що в пацієнтів із сезонним і цілорічним АР тривале застосування біластину характеризувалося хорошою переносимістю, безпекою та ефективністю. Стійке поліпшення симптомів АР спостерігали впродовж усього періоду дослідження без ознак будь-якої втрати ефективності лікарського засобу.

Дослідження безпеки використання біластину у водіїв і пілотів

Дослідження впливу біластину в дозі 20 мг на психофізичну працездатність, оцінену за допомогою високошвидкісного симулятора водіння у Формулі-1 (F1), проводилось у 18 пацієнтів з АР і/або хронічною кропив'янкою. Основним змінним параметром була здатність утримувати транспортний засіб у центральному положенні на різних швидкостях (50, 150 і 250 км/год). Біластин у дозі 20 мг продемонстрував хороші профіль безпеки і переносимість стосовно побічних ефектів, лабораторних показників і життєво важливих ознак (Demonte A. et al., 2018).

В іншому дослідженні оцінювали вплив застосування біластину в дозі 20 мг, плацебо і гідроксизину в дозі 50 мг

на пильність і здатність виконувати комплексні завдання в гіпобаричній барокамері у 24 досвідчених пілотів. Біластин не спричиняв сонливості або порушення функцій, необхідних для виконання польотних завдань (Valk P.J. et al., 2022).

Безпека застосування біластину в дітей

Є дитяча форма і дозування біластину. У рамках проспективного плацебо-контрольованого рандомізованого подвійного сліпого паралельного групового багаточентрового багатонаціонального клінічного дослідження фази III (Novak Z. et al., 2016) за участю пацієнтів з алергічним ринітом/кон'юнктивітом або хронічною кропив'янкою проводили оцінку ефективності й безпеки біластину в дитячій популяції. Учасників віком 2-11 років (n=509) було рандомізовано на 2 групи. Перша група (n=260) приймала біластин у дозі 10 мг 1 раз на день, друга група (n=249) приймала плацебо для лікування симптомів протягом 12 тижнів.

Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів без будь-яких побічних ефектів, що виникають під час лікування протягом 12 тижнів.

У результаті було продемонстровано, що побічні ефекти на тлі застосування біластину в дозі 10 мг були подібними до таких при застосуванні плацебо (рис. 5).

Висновки

Таким чином, можливо, еволюція АГП ще триватиме, однак останньою створеною молекулою – і найбезпечнішою на сьогодні – є молекула біластину. Згідно з дослідженням ARIA між АГП II покоління були отримані такі результати:

- біластин не метаболізується;
- не потребує зміни дози в пацієнтів із нирковою та печінковою дисфункцією, а також у літніх пацієнтів;
- не має клінічно значущих лікарських взаємодій та взаємодій з алкоголем;
- не впливає на здатність керування транспортними засобами і різними механізмами.

В Україні оригінальний біластин представлений компанією Berlin-chemie у двох лікарських формах: таблетки 20 мг – Ніксар®, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 10 мг – Ніксар® 10 мг. У двох формах препарату є показання для застосування при симптоматичному лікуванні алергічного ринітокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Ніксар® 10 мг показаний дітям віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг, Ніксар® у дозі 20 мг – дорослим і дітям від 12 років. Для полегшення симптомів алергічного ринітокон'юнктивіту та кропив'янки рекомендується застосовувати 1 раз на добу.

За висновком експертів ARIA, завдяки своїм фармакологічним особливостям, ефективності, безпеці та фармакодинамічним властивостям біластин відповідає рекомендованим EAACI/ARIA критеріям для лікарських засобів, що застосовують у лікуванні АР.

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ

В Україні виявлено тривожний рівень стійкості до антибіотиків

З 2014 по 2020 рік повідомляли про вищі, ніж у цивільних лікарнях в Україні, показники антимікробної резистентності у військових шпиталях. Це вказує на проблеми, пов'язані зі збільшенням поширеності стійких до антибіотиків (АБ) бактерій під час воєнного конфлікту. Ідентичні клони резистентних до карбапенему ізолятів комплексу *Acinetobacter baumannii* були описані в дослідженні 2016 року серед жертв війни, які лікувалися в Німеччині, що свідчить про можливе їх поширення в українських лікарнях.

Українські мікробіологи за сприяння дослідників із Лундського університету (Швеція) дослідили резистентність бактерій серед поранених пацієнтів, які лікуються у шпиталях. Результати, нещодавно опубліковані у *The Lancet Infectious Diseases*, показують, що багато пацієнтів були заражені бактеріями, які мали надзвичайно високий рівень стійкості до АБ.

На додаток до війни проти російської агресії ведеться ще одна битва – невидима війна проти стійких бактерій. Це стало очевидним, коли Крістіан Рісбек і його колеги-дослідники проаналізували зразки від тяжкопоранених пацієнтів в Україні, більшість з яких мали опіки. Пацієнти отримали зараження під час перебування в лікарні, насамперед через переповнені палати та зруйновану інфраструктуру. Зразки були зібрані у 141 жертви війни – 133 дорослих, які зазнали поранення під час війни, і 8 немовлят із діагнозом пневмонія. Ці пацієнти були госпіталізовані до трьох різних лікарень в Україні, де їм провели необхідні оперативні втручання та інтенсивну терапію.

Дослідники помітили, що низка грамнегативних бактерій виявляли стійкість до антимікробних засобів широкого спектра дії, у тому числі до нещодавно розроблених інгібіторів ферментів, які ще недоступні на ринку. Крім того, майже 10% зразків містили бактерії, які були стійкими навіть до колістину – потужного препарату, показаного в разі тяжких інфекцій. Хоча з подібними випадками вже стикалися в Індії та Китаї, із виявленим ступенем резистентності не зрівняється ніщо. Приблизно 6% усіх зразків містили бактерії, стійкі до кожного АБ, що використовували в дослідженні. Особливе занепокоєння викликає високий рівень резистентності до *Klebsiella pneumoniae*, оскільки бактерії можуть спричинювати захворювання в осіб зі здоровою та добре функціонуючою імунною системою. Дев'ять із 156 ізолятів *K. pneumoniae* були стійкими до всіх перевірених протимікробних препаратів.

Джерело: <https://medicalxpress.com/news/2023-06-alarming-antibiotic-resistance-war-torn-ukraine.html>

Гібридний імунітет і вакцина – потужний захист від повторного зараження Omicron

Згідно з дослідженнями 2022 року вакцина проти COVID-19 знижує шанс зараження щеплених осіб на 22%, а гібридний імунітет (вакцина та імунітет після перенесеної хвороби) – на 40%. На відміну від попередніх порад нещодавньої рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вказують на відсутність потреби у щорічній ревакцинації проти COVID-19 для груп низького ризику. Ці оновлені рекомендації стали предметом дискусії щодо ефективності регулярного щеплення, зокрема через відсутність вражаючої нейтралізуючої дії сироватки проти субваріантів SARS-CoV-2 Omicron.

Більшість досліджень показала, що попереднє інфікування Wuhan-Hu-1 (WH1), який є родо-вим штамом SARS-CoV-2, і вакцинація проти WH1 послабили гуморальну імунну відповідь на наступну інфекцію, спричинену Omicron. Ці висновки узгоджуються з імпринтингом за інфікування

вірусом грипу. Імунний імпринтинг використовує вже наявну імунологічну пам'ять на основі попередньої інфекції в разі зустрічі з іншою версією цього самого чужорідного збудника. Вивчення геному продемонструвало, що антигенні відстані між варіантами SARS-CoV-2 і субваріантами Omicron відрізнялися зміною нейтралізуючих титрів лише в 103 рази. Отже, порівнюючи з інфекцією грипу, SARS-CoV-2 виявляє менші ефекти імпринтингу.

У грудні 2022 року в провінції Хубей стався спалах Omicron, коли майже 90% населення були інфіковані підваріантом BF.7 і його похідними. Учені скористалися нагодою, аби вивчити імунний імпринтинг у повторно інфікованих учасників. Когорту дослідження становили учасники, інфіковані WH1, із міста Сян'ян провінції Хубей. У хворих, повторно інфікованих варіантом Omicron, взяли на дослідження зразки сироватки крові через 2 міс після зараження. Деякі учасники були щеплені трьома дозами повністю інактивованих вірусних вакцин. Досліджували інші когорти з того самого регіону – як вакцинованих, так і невакцинованих. У ході дослідження спостерігали збільшення нейтралізації підваріантів WH1 та Omicron за наявності імпринтингу WH1, порівнюючи з наївними сироватками. Поточне дослідження підтверджує рекомендацію ВООЗ щодо недоцільності ревакцинації від COVID-19 у групах низького ризику.

Джерело: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3024491/v1>

Новий субваріант коронавірусу може бути небезпечнішим, ніж Omicron

Субваріант Omicron (BA.2) є не лише контагіознішим, ніж оригінальний штам Omicron (BA.1), але й може спричинювати тяжче захворювання. Як зазначають японські вчені, масштабні експериментальні дослідження демонструють, що ризик BA.2 для систем охорони здоров'я потенційно вищий, ніж ризик BA.1.

Дослідники заразили хом'яків штамми коронавірусу SARS-CoV-2 – BA.1 і BA.2, у результаті чого тварини, інфіковані BA.2, захворіли та мали тяжчі ураження легень і більшу втрату маси тіла. За інфікування мишей результати були подібними.

Отже, за результатами експериментальних досліджень, BA.2 є більш патогенним, ніж BA.1. На думку дослідників, зазначені штамми коронавірусу, імовірно, уникають імунітету, створеного вакцинами проти COVID-19, але повторна вакцинація зменшує ймовірність захворювання після зараження на 74%. Більше того, терапевтичні моноклональні антитіла, які використовують для лікування людей із COVID-19, не мали великого впливу на BA.2.

Дослідники зазначають, що BA.2 був «майже повністю стійким» до казірвімабу та імдевімабу, а також у 35 разів стійкішим до сотровімабу порівняно з оригінальним вірусом В.1.1.

Загалом, отримані результати свідчать про можливість того, що BA.2 буде унікальним варіантом, який викликає найбільше занепокоєння щодо глобального здоров'я, тому потребує ретельного відстежування. Водночас поки незрозуміло, чи спричинює BA.2 тяжчі захворювання в людей. І хоча він поширюється швидше, ніж BA.1, наразі немає жодних доказів, що цей субваріант зумовлює тяжчі захворювання.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/968848>

Ще більше новин – на спеціалізованому медичному порталі

Health-ua.com
Спеціалізований медичний портал

Анкета
читача

Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»
Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості,
необхідні для отримання тематичного номера
«Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Прізвище, ім'я, по батькові

Спеціальність, місце роботи

Індекс

місто

село

район область

вулиця будинок

корпус квартира

Телефон контактний:

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (ті пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Анкету також можна
заповнити тут:



Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер
«Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.

2.

3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

Публікації яких авторів вас цікавлять?

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера
«Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Ефективність топічних антисептиків: фокус на повідон-йод. Роль і функція топічних антисептиків у сучасній медицині, їх перевага в умовах зростаючої антибіотикорезистентності

Місцеві антимікробні засоби – невід’ємна складова профілактики і лікування різноманітних інфекцій, їх використовують для догляду та обробки слизових та ран, що значно прискорює процес загоєння [1]. Антисептики виявляють широкий спектр дії проти бактерій, актинобактерій, грибків і вірусів, тому є хорошим вибором для лікування інфекційних процесів слизових і шкіри [2]. Висока ефективність антисептичних засобів проти планктонних і стійких бактеріальних спільнот сприяє загоєнню ран, якому часто перешкоджає утворення біоплівки – бактеріальних спільнот, стійких до дії антибіотиків [3]. Однак використання антисептиків також пов’язане з вагомими проблемами, такими як переносимість, інактивація органічними речовинами і стрімко зростаюча стійкість мікроорганізмів до антисептиків [1].

Ключові слова: біоплівки, антибактеріальна мультирезистентність, топічні антисептики, повідон йод.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ), резистентність до протимікробних препаратів – пріоритетний напрям глобальної діяльності в галузі охорони здоров’я, оскільки резистентність є однією з найсерйозніших загроз здоров’ю, безпеці людини та збереженню продовольства у світі [4]. Доведено, що широка поширеність стійкості до топічних антибактеріальних засобів є наслідком безконтрольного та неправильного їх використання (зокрема, мупіроцину та фузидієвої кислоти) [5-8]. Однак стає все більш очевидним, що також набуває поширення стійкість до деяких антисептичних засобів; саме тому стійкість до антисептиків – ще одна ключова проблема, що потребує ефективних рішень [9].

Зростання поширеності антибіотикорезистентності (АБР) значною мірою завдячує появі внутрішньолікарняних інфекцій, резистентних до двох і більше

антибактеріальних препаратів (АБП) – полі-, або мультирезистентність (multidrug-resistance, MDR). Список найпоширеніших нозокоміальних інфекцій в усьому світі охоплює патогени ESKAPE:

- *Enterococcus faecium*.
- *Staphylococcus aureus*.
- *Klebsiella pneumoniae*.
- *Acinetobacter baumannii*.
- *Pseudomonas aeruginosa*.
- *Enterobacter spp.* [10].

Багато бактерій із цього списку стають MDR [10].

У століття масової поширеності АБР антисептики можуть стати ефективною альтернативою антибіотикам у боротьбі з MDR мікроорганізмів.

У рамках статті розглянуто основні проблеми антисептиків: антимікробна ефективність, стійкість до антисептиків, перехресна резистентність до АБП і антисептиків, переносимість останніх, з акцентом на повідон-йод (PVP-I) у порівнянні з іншими широко використовуваними антисептичними засобами.

Методи

У січні 2019 р. на порталі PubMed було проведено 6 запитів серед наукової літератури: за допомогою фільтра здійснювався пошук даних за останніми досягненнями та актуальними проблемами в топічній антисептиці за попередні 5 років. Пошук був спрямований, зокрема, на широко використовувані антисептики – PVP-I, хлоргексидину глюконат (CHG), полігексанид (PHMB) і октенідин (OCT), у тому числі їхні синоніми.

Результати та методи дослідження Антимікробний спектр антисептиків

Антимікробна активність антисептиків проти патогенів ESKAPE особливо актуальна, урахувуючи їхню провідну роль у розвитку нозокоміальних інфекцій [10]. PVP-I виявився ефективним проти *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae*, метицилін-чутливого *S. aureus* (MSSA), метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA), *Ent. faecium*, *Enterobacter spp.* і *Ps. aeruginosa*.

Загалом, PVP-I мав ширший спектр антимікробної активності на відміну від інших широко застосовуваних антисептиків (PHMB, CHG і OCT), зокрема проти переважної кількості грамнегативних бактерій, грибків і вірусів, а також – проти такого широкого спектру грампозитивних бактерій (табл.) [2, 30].

Крім того, на відміну від RNMB, CHG та OCT, PVP-I показав антимікробну активність проти актинобактерій і бактеріальних спор. Відмінності антисептиків за спектром активності зумовлені різними механізмами дії. PHMB, CHG і OCT переважно руйнують клітинну стінку і цитоплазматичну мембрану.

PVP-I має кілька механізмів дії (рис. 1) [31-35]. Інгибування PVP-I ферментів пояснює його ефективність проти широкого спектра вірусів і бактерій: PVP-I взаємодіє з декількома типами ферментів, у тому числі вірусних (гемоглютинин, нейрамінідаза і сіалідаза) [36]. Було також встановлено, що механізм дії CHG і PHMB, навпаки, спрямований на руйнування вірусної оболонки. Саме тому вони мають обмежену ефективність проти безоболонкових вірусів [37, 38].

Йод у складі PVP-I також реагує із сульфідними (SH) і гідроксильними (OH) групами амінокислот ферментів і структурних білків мікроорганізмів, у результаті ці білки інактивуються або руйнуються. Більшість мікроорганізмів знищуються йодом *in vitro* менш ніж за 1 хв, а основний руйнівний вплив відбувається в перші 15-30 секунд. При цьому знебарвлення або зниження насиченості коричневого кольору препарату свідчить про його ефективність (інактивація молекул йоду).

Вплив органічного матеріалу на антисептичну ефективність препаратів

Ефективність антисептиків може знижуватися за наявності різних органічних матеріалів, наприклад крові в ранах, слизу та ін. [2]. Історично протимікробну активність топічних антисептиків випробовували *in vitro* в суспензійних середовищах, що моделюють умови в очагу інфекції, але не з абсолютною точністю [39]. Нещодавно було запропоновано новий метод випробування *in vitro*: топічні антисептики вивчали за допомогою тестових мікробних суспензій, попередньо висушених і нанесених на металеву поверхню. Такий підхід був більш репрезентативний, ніж дослідження із суспензіями [39]. Потенційно інгібуючий вплив органічних матеріалів тестували на PVP-I, CHG, PHMB та OCT. Із цього списку PVP-I показав найкоротший час ефективності проти *S. aureus*, *E. faecium* і *P. aeruginosa*, у тому числі в присутності крові (рис. 2) [39]. Незважаючи на широке використання CHG як антисептика, він виявився набагато менш ефективним, ніж PVP-I, як за наявності, так і за відсутності органічних матеріалів (рис. 2) [39].

Ефективність антисептиків проти біоплівок

У реальних умовах бактерії переважно формують спільноти клітин у вигляді біоплівок. Біоплівки – це гетерогенні структури, що містять різні мікроорганізми, оточені захисним

Таблиця. Антимікробна активність топічного антисептика PVP-I щодо патогенів ESKAPE	
Патоген	Ефективність
Нозокоміальні MRSA, MSSA, <i>Ent. faecium</i> , <i>Ent. faecalis</i>	Кількісний суспензійний тест: 7,5% розчин ефективний (vs до впливу) проти всіх патогенів через 3 хв від моменту контакту [11]
<i>Ac. baumannii</i>	10% розчин ефективний (швидкість видалення = 98,48%) через 60 с від моменту контакту в порівнянні з культурою шкіри, взятої попередньо, а також – з культурою штучно забрудненої шкіри рук (навмисна місцева контамінація) [12]
Нозокоміальні <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Kl. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	10% розчин продемонстрував «негайну» ефективність проти всіх патогенів у порівнянні з культурою шкіри, взятої попередньо до топічного нанесення ($p < 0,001$) [13]
Біоплівки MSSA, <i>Kl. pneumoniae</i> , <i>Ps. aeruginosa</i>	Аналіз знищення біоплівки: 0,25% розчин або 0,25% гелю – повне знищення всіх патогенів через 24 год інкубації [14]
Еталонний штам <i>Escherichia coli</i> ATCC25922, нозокоміальний <i>Ac. baumannii</i>	Аналіз мікропластин – 4% PVP-I був ефективним ($> 5 \log_{10}$) проти всіх патогенів [15]

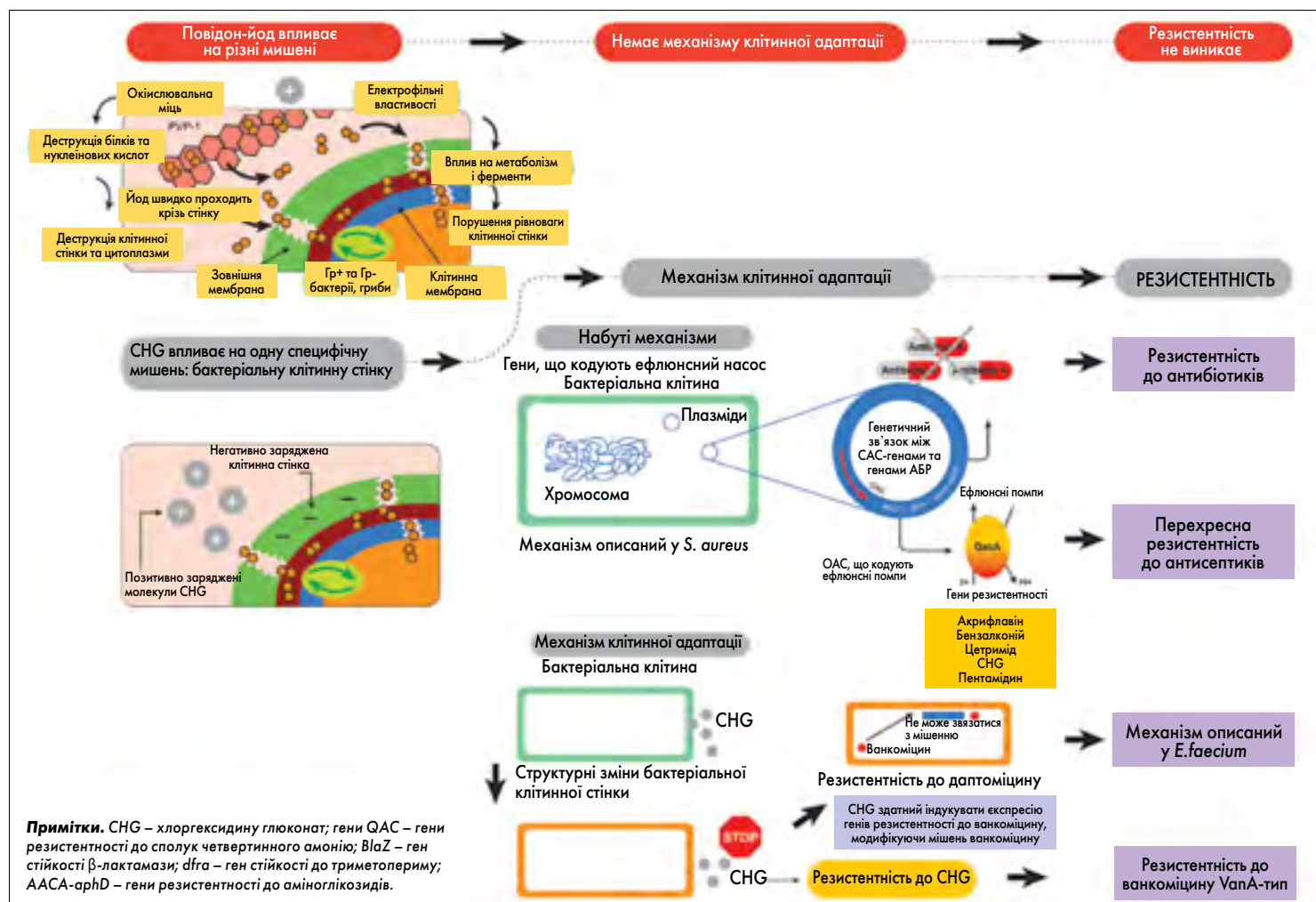


Рис. 1. PVP-I впливає на безліч мішеней у бактеріальних клітинах, тому повідомлень про резистентність або перехресну резистентність до нього немає [34, 35]. Єдиною специфічною мішенню CHG є бактеріальна клітинна стінка [47]. Експресія набутих генів призводить до підвищення резистентності мікроорганізмів до CHG, а також може призвести до перехресної резистентності до АБП [48]. Адаптація бактеріальної клітинної стінки зумовлює ще більшу стійкість мікроорганізмів до CHG поряд із ванкоміцином і даптоміцином [33, 58, 70]

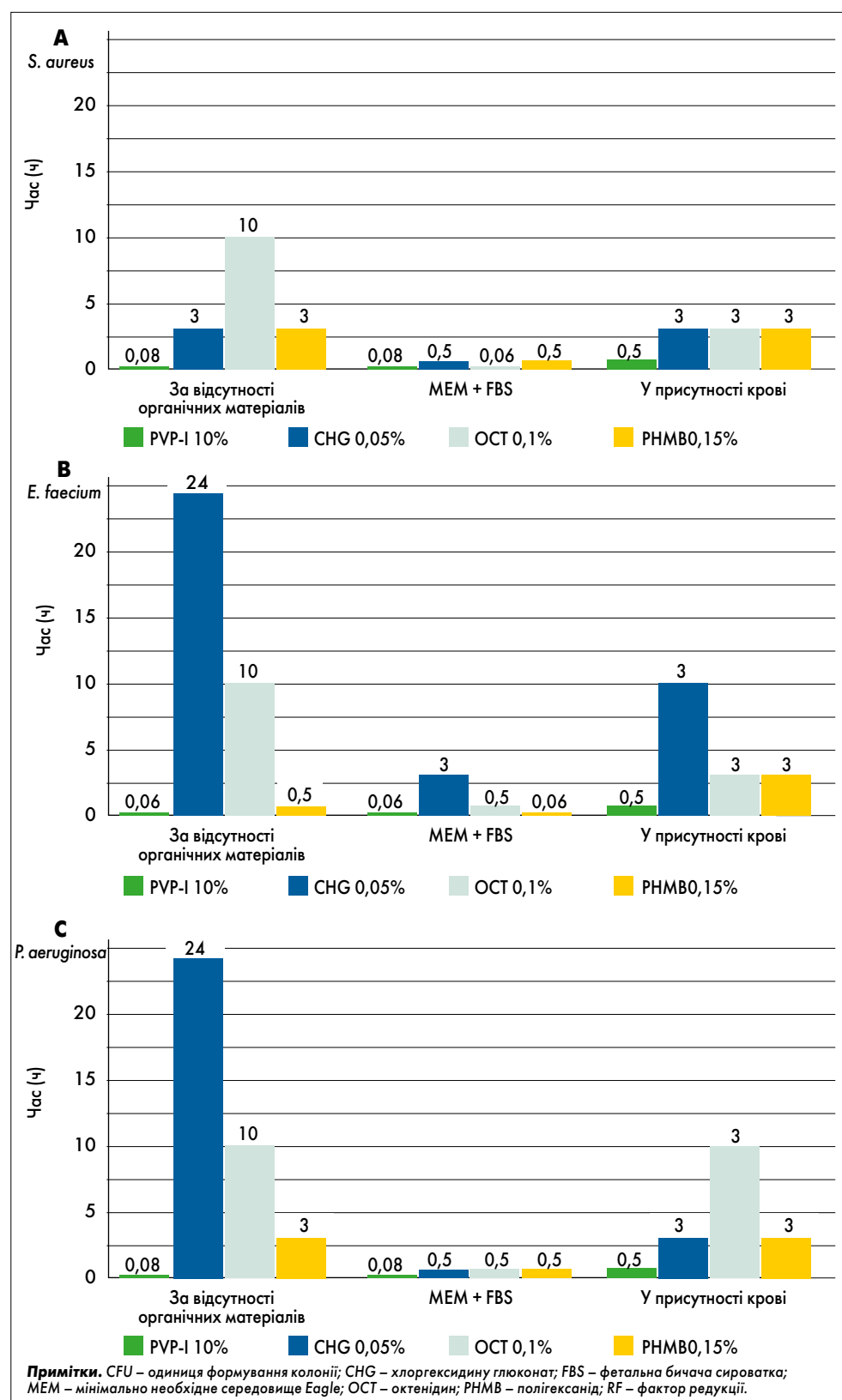


Рис. 2. Необхідний час впливу для досягнення ефективності в присутності ($\log_{10} \text{RF} \geq 3$) і за відсутності ($\log_{10} \text{RF} \geq 5$) органічного матеріалу для (А) *St. aureus*, (В) *Ent. faecium* та (С) *P. aeruginosa*.

Бактерії були розпорошені у водному розчині, розчині з органічним матеріалом (MEM [із солями Ерла та L-глутаміном] та 10% – FBS) або в органічному 30% розчині крові (MEM [із солями Ерла та L-глутаміном] та 10% FBS із людськими еритроцитами). У чашках Петрі були розміщені поверхні з нанесеними на них отриманими тестовими розчинами, попередньо висушеними протягом 60 хвилин. Потім на них наносили препарати антисептиків або негативного контролю. Антисептичну дію було припинено через 0,08 год, 0,5 год, 3 год, 10 год і 24 години. Бактерії були відновлені та інкубовані, після чого визначалися CFU і $\log_{10} \text{RF}$ (Schedler et al. [39]).

матриком, який здатний приєднуватися до інертних та органічних поверхонь [40]. Нещодавно проведені систематичний огляд

і метааналіз показали, що поширеність біоплівки за хронічних ран становить 78,2%. Це дає можливість припустити, що біоплівки

утворюються в більшості хронічних невиліковних ран [41]. Було показано, що деякі патогени ESKAPE почали формувати біоплівки протягом 24 год, їх також часто виявляли у свіжих ранах. Біоплівки перешкоджають загоєнню ран, а мікроорганізми в їх складі особливо стійкі до протимікробної обробки і захисних механізмів організму хазяїна [3, 40]. Таким чином, потреба в топічних антисептиках, ефективних проти біоплівок, при лікуванні гострих і хронічних ран, вогнищ інфекцій слизових оболонок і шкіри вкрай висока.

Було проведено кілька досліджень для оцінки ефективності часто використовуваних антисептиків проти біоплівок, у тому числі PVP-I, CHG, PHMB, і OKT. PVP-I в невеликій концентрації (0,25%) надійно усував MDR-біоплівки *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* і *Candida albicans* in vitro [14]. При подальшому розведенні PVP-I також виявився ефективнішим, ніж інші топічні антисептики, в ерадикації біоплівки *P. aeruginosa*, *C. albicans* і MRSA, що містить кілька штамів [42]. Крім того, PVP-I повністю знищував біоплівки *S. aureus* та *P. aeruginosa* протягом 15 хв після нанесення, тоді як CHG – лише біоплівки *S. aureus* [18].

Стійкість до антисептиків

Стійкість мікроорганізмів до антисептиків може бути закладеною генетично (наприклад, непроникність поверхневих структур або генетично зумовлена інактивація) або набутою – унаслідок позитивних мутацій (наприклад, мутації рефлюксних насосів, сайтів-мішеней), формування плазмід і транспозонів [37, 46]. Незважаючи на широке клінічне використання PVP-I протягом останніх десятиліть та ретельне дослідження ізолятів, повідомлень про резистентність або підвищення стійкості бактерій до антисептичної терапії PVP-I зареєстровано не було [34, 35]. Імовірно, такий сприятливий профіль резистентності пояснюється тим, що йод має кілька механізмів дії (див. рис. 1) [34, 35].

Переносимість

Алергія на PVP-I переоцінена, здебільшого через плутанину в розумінні явищ власне алергії та подразнення [90]. У дослідженні, в якому були повторно протестовані всі пацієнти з позитивними патч-тестами на PVP-I, лише в 0,4% виниквав алергійний PVP-I-асоційований контактний дерматит [90]. У порівнянні з іншими поширеними топічними антисептиками цей показник був украй рідкісним для PVP-I, OCT і PHMB і поширенішим для CHG [90]. Також було задокументовано повідомлення про кропив'янку та анафілактичні реакції внаслідок застосування CHG, анафілактичні реакції – при PHMB, і некроз асептичної тканини – при OCT [90-93].

Крім того, PVP-I 10% значно рідше чинив подразнювальну дію на шкіру, ніж CHG 5% [2]. PVP-I являє собою комплекс йоду і полімерної сполуки полівінілпіролідону (ПВП). Молекулярний йод забезпечує швидкий і виражений бактерицидний ефект, а полімер

являє собою депо для йоду. При контакті зі шкірою і слизовими оболонками з препарату виділяється значна кількість йоду. У складі комплексу з ПВП йод значною мірою позбавляється місцевої подразнювальної дії, властивий спиртовим розчинам йоду. Тому PVP-I характеризується хорошою переносимістю при нанесенні на шкіру, слизові оболонки й уражені поверхні. На відміну від інших топічних антисептиків, що їх було розглянуто в цьому огляді, PVP-I іноді пов'язують з індукцією дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ), але було продемонстровано, що вплив PVP-I на функцію ЩЗ в деяких пацієнтів із підвищеною чутливістю до препаратів йоду є тимчасовим і не має наслідків для здоров'я [98]. Крім того, подальші дослідження показали, що частота дисфункції ЩЗ в осіб, які зазнали впливу топічних йодних антисептиків, не відрізняється від показників у загальній популяції [98-103].

Висновок

Під час вибору топічних антисептиків для обробки шкіри, слизових оболонок, ран необхідно брати до уваги низку потенційних характеристик і особливостей, а саме – протимікробний спектр і ефективність в реальних умовах, стійкість до антисептичного препарату і перехресну протимікробну резистентність, вплив на загоєння ран і переносимість.

Порівняно з іншими широко використовуваними топічними антисептиками, такими як CHG, PHMB та OCT, PVP-I продемонстрував низку переваг.

PVP-I мав найширший спектр дії, був досить ефективним в усуненні патогенів ESKAPE та біоплівок, а також зберігав свою ефективність за наявності крові. Це робить PVP-I антисептиком вибору в лікуванні топічних вогнищ інфекцій і менеджменті внутрішньолікарняних інфекцій. Крім того, в епоху, коли стійкість до антисептиків і антибіотиків стрімко зростає, ключовою особливістю PVP-I, на відміну від інших антисептиків, є відсутність виникнення стійкості / перехресної резистентності серед патогенів. Це також примітно тим, що PVP-I масово використовувався протягом десятиліть.

Ідеальний топічний антисептик має не лише зменшувати мікробне навантаження, але і сприяти загоєнню тієї анатомічної ділянки, на якій його використовують. Встановлено, що PVP-I сприяє загоєнню ран за низького рівня цитотоксичності. До того ж PVP-I вирізняється хорошою переносимістю – алергічні реакції виникають лише в 0,4%. На фармацевтичному ринку України протягом багатьох років PVP-I представлений брендовим препаратом Бетадин, виробництва компанії «Егіс».

За матеріалами Ruben Barreto et al.
Addressing the challenges in antiseptics: focus on povidone iodine. International Journal of Antimicrobial Agents 56 (2020).

Підготувала Ірина Чумак



Бетадин® ПОВІДОН-ЙОД *Зупиняється немає причин!*

БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

*Інструкція для медичного застосування препарату. Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями; легко змивається водою. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії MUNDIPharma A.T., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-І. Тел: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

У протоколі наведено інформацію стосовно призначення противірусної/імуномодулювальної та підтримувальної терапії в дорослих і пацієнтів дитячого віку, антикоагулянтної терапії (АКТ), ранньої підтримувальної терапії за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції, антибактеріальної терапії бактеріальної ко-інфекції в пацієнтів із COVID-19, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і гіпоксемічної дихальної недостатності (ДН), сепсису та септичного шоку, використання реконвалесцентної плазми, яка містить високі титри нейтралізуючих антитіл класу IgG проти SARS-CoV-2, мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей та підлітків.

I. Паспортна частина

1. Діагноз. Коронавірусна хвороба (COVID-19).
2. Коду стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:
 - U07.1 COVID-19 підтверджений за допомогою лабораторного дослідження незалежно від тяжкості клінічних ознак або симптомів (вірус ідентифіковано);
 - U07.2 COVID-19 діагностовано клінічно або епідеміологічно, але результати лабораторного дослідження непереконливі чи воно недоступне (вірус не ідентифіковано).
3. Протокол призначений для всіх медичних працівників, які надають медичну допомогу пацієнтам із коронавірусною хворобою (COVID-19).
4. Мета протоколу: реалізація порядку призначення та застосування лікарських засобів (ЛЗ) для лікування груп пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19).
5. Дата складання протоколу: 01.04.2020 р.
6. Дата оновлення протоколу: 14.04.2023 р.

II. Загальна частина

Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» розроблено відповідно до Закону України від 30 березня 2020 року № 539-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» і Порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30 червня 2020 року № 1482.

III. Основна частина

Противірусна/імуномодулювальна та підтримувальна терапія в дорослих пацієнтів із підозрою або підтвердженням COVID-19

При госпіталізації обстеження здійснюють для оцінки клінічного стану пацієнта та визначення можливості застосування зазначених у протоколі ЛЗ з огляду на наявність протипоказань та міжлікарську взаємодію.

Перелік обстежень при госпіталізації:

- ЕКГ;
- загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, гематокриту;
- загальний клінічний аналіз сечі;
- біохімічний аналіз крові;
- визначення рівня глюкози крові.

COVID-19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання)

Амбулаторне лікування:

- 1) надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідrataції;
- 2) симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен та ін.) при лихоманці та болю.

Застереження: парацетамол приймати не більш ніж 1 г на прийом і не більш ніж 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) в пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією (АГ), застійною серцевою недостатністю (СН; II-III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ішемічною хворобою серця (ІХС), захворюванням периферичних артерій і/або цереброваскулярними захворюваннями, хронічною хворобою нирок (ХХН) III-V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій;

3) розглянути при легкому та середньому перебігу захворювання призначення противірусних препаратів прямої дії пацієнтам груп ризику.

COVID-19: середній ступінь тяжкості

Амбулаторне лікування:

- 1) надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідrataції;
- 2) симптоматичне лікування із застосуванням жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен та ін.) при лихоманці та болю.

Застереження: парацетамол приймати не більш ніж 1 г на прийом і не більш ніж 3 г на добу. Уникати використання високих доз ібупрофену (≥ 2400 мг на добу) у пацієнтів із неконтрольованою АГ, застійною СН (II-III функціональний клас за критеріями NYHA), діагностованою ІХС, захворюванням периферичних артерій і/або цереброваскулярними захворюваннями, ХХН III-V стадій. При застосуванні ібупрофену в низьких дозах (до 1200 мг на добу) не спостерігається збільшення ризику серцево-судинних тромботичних подій;

3) не використовуйте глюкокортикостероїди (ГКС) для лікування COVID-19 у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки;

4) антибактеріальні засоби протипоказані, їх призначають виключно за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або обґрунтованої підозри на неї;

5) у разі утруднення дихання рекомендовано перебувати в положенні лежачи на животі, оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, та підвищити рівень кисню в крові;

6) розгляньте при легкому та середньому перебігу захворювання призначення противірусних препаратів прямої дії пацієнтам груп ризику.

Стационарне лікування: призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 3 частини III).

Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):

1) розгляньте доцільність призначення ремдесивіру в пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування перебігу захворювання до тяжкого або критичного та мають ознаки пневмонії.

Ризик прогресування перебігу захворювання до тяжкого або критичного мають пацієнти, що належать до групи ризику: вік > 65 років і наявність тяжких супутніх патологій у стадії декомпенсації — декомпенсований цукровий діабет (ЦД), тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність.

Ремдесивір найкраще призначати у перші 5 днів після появи перших симптомів захворювання, але можна в будь-який термін за наявності клінічних показань.

У 1-й день — навантажувальна доза 200 мг 1 раз на добу (внутрішньовенно протягом 30-120 хв), з 2-го дня — підтримувальна доза 100 мг 1 раз на добу (внутрішньовенно протягом 30-120 хв). Тривалість лікування — 5 днів.

Застереження: рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшення ефективності супутнього препарату.

Перед початком і щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ). Ремдесивір не можна застосовувати пацієнтам із рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м².

Перед початком і щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати рШКФ.

До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом усього

періоду лікування. Ремдесивір потрібно застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише тоді, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.

Ремдесивір не можна застосовувати пацієнтам, в яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) у крові більш як у 5 разів перевищує верхню межу норми.

Потрібно припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, в яких:

- рівень АЛТ більш як у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли рівень АЛТ менше ніж уп'ятеро перевищує верхню межу норми.

або

- підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки або підвищенням рівнів кон'югованого білірубину, лужної фосфатази або міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Не дозволено застосування ремдесивіру поза межами стаціонару.

COVID-19: тяжкий перебіг

Критерії: ≥ 1 із таких: частота дихання ≥ 30 /хв (дорослі); ≥ 40 /хв (діти < 5 років). Насичення крові киснем $\leq 93\%$; співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. Інфільтрати в легенях $> 50\%$ легеневого поля.

Лікування:

1) оптимальна підтримувальна терапія в лікарняній палаті (або відділенні / палаті інтенсивної терапії);

2) киснева підтримка;

3) системні глюкокортикостероїди (ГКС) перорально або внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші ГКС, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон.

Доза дексаметазону 6 мг 1 р./добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту), 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 год або 16 мг кожні 12 год) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 год).

Тривалість лікування — до 7-10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше).

У разі прогресування ДН та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних ГКС відповідно до інструкції для медичного застосування.

Застереження: контролюйте рівень глюкози незалежно від того, чи відомо про наявність у пацієнта ЦД;

4) призначення НМГ, якщо це не протипоказано (детальніше — див. пункт 3 частини III);

5) за умови приєднання бактеріальної мікрофлори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше — див. пункт 5 частини III).

Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):

1) розгляньте призначення ремдесивіру.

Ремдесивір найкраще призначати в перші 5 днів після появи перших симптомів захворювання, але можна в будь-який термін за наявності клінічних показань.

У 1-й день — навантажувальна доза 200 мг 1 раз на добу (внутрішньовенно протягом 30-120 хв), з 2-го дня — підтримувальна доза 100 мг 1 раз на добу (внутрішньовенно протягом 30-120 хв).

Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО).

За відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на ШВЛ або ЕКМО — тривалість курсу лікування становить 10 днів.

Застереження: рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшення ефективності супутнього препарату.

Перед початком і щодня протягом застосування ремдесивіру в дорослих пацієнтів рекомендовано визначати рШКФ. Ремдесивір не можна застосовувати пацієнтам із рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м².

До початку прийому ремдесивіру кожному пацієнту необхідно провести дослідження функціонального стану печінки та відстежувати його протягом усього періоду лікування.

Ремдесивір потрібно застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки лише тоді, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.

Ремдесивір не варто застосовувати пацієнтам, в яких рівень АЛТ у крові більш як у 5 разів перевищує верхню межу норми.

Потрібно припинити застосування ремдесивіру пацієнтами, в яких:

- рівень АЛТ більш як у 5 разів перевищує верхню межу норми внаслідок лікування ремдесивіром. Прийом можна відновити, коли рівень АЛТ менше ніж уп'ятеро перевищує верхню межу норми;

- або
- підвищення рівня АЛТ супроводжується ознаками або симптомами запалення печінки або підвищенням рівнів кон'югованого білірубину, лужної фосфатази або МНВ;

2) розгляньте 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою пневмонією, спричиненою коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19.

У хворих із тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та ДН, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівнів феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення), розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг 1 раз на добу протягом 2 діб після початку погіршення стану (курсова доза 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла).

Кратність інфузій та швидкість введення визначає лікар залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії. Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів із надлишковою масою тіла.

Застереження: унаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Чинники ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, АГ, ЦД із наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз може виникнути навіть у разі відсутності відомих чинників ризику.

Потрібно здійснити загальну оцінку в'язкості крові в пацієнтів із ризиком підвищеної в'язкості, у тому числі пов'язану з кріоглобулінами, хіломікронемією голодування / помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гаммапатією.

У пацієнтів із ризиком виникнення тромбозу практикують введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах і з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату потрібно переконатися в належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів із ризиком виникнення підвищеної в'язкості треба здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові;

3) розгляньте призначення тоцилізумабу.

Показання до призначення тоцилізумабу: інтерстиціальна пневмонія з гострою ДН, прогресуюча ДН, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів. Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів із тяжким COVID-19. Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими рівнями С-реактивного білка.

Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії ГКС у пацієнтів, в яких розвивається швидка декомпенсація дихання: пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 год; пацієнти зі швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим

потокком, та в яких рівень С-реактивного білка в 5 разів вище від верхнього референсного значення.

У разі прогресування захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня після появи клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні).

Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії одноразово. Загальна доза не має перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб треба розводити у 100 мл 0,9% натрію хлориду і вводити впродовж години. Доцільність введення другої дози не має розглядатися, ураховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.

Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не варто використовувати як ознаку клінічного поліпшення.

Протипоказання до призначення тоцилізумабу:

- рівень АСТ/АЛТ уп'ятеро вище норми;
- кількість нейтрофілів <50 000;
- сепсис, спричинений не SARS-CoV-2;
- підвищення рівня прокальцитоніну більш як удвічі;
- наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію.

Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.

4) розгляньте призначення тофацитинібу.

У хворих із прогресуючим перебігом захворювання і неефективністю ГКС розглянути можливість додаткового призначення інгібітора янус-кіназ тофацитинібу — 10 мг двічі на добу протягом 14 днів із продовженням терапії ГКС.

Застереження: даних щодо застосування тофацитинібу під час вагітності недостатньо. Препарат може проникати крізь плаценту, і тому не можна виключати ризик для плода. Рішення щодо введення тофацитинібу має враховувати потенційну користь для матері та ризику для плода.

COVID-19: критичний перебіг

Критерії: ≥ 1 з такого: ГРДС; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність.

Лікування

- 1) оптимальна підтримувальна терапія у відділенні / палаті інтенсивної терапії;
- 2) механічна вентиляція легень;
- 3) призначення НМГ, якщо це не протипоказано;
- 4) системні ГКС внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші ГКС, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону — 6 мг 1 р./добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту), 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 год або 16 мг кожні 12 год) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 год).

Тривалість лікування — до 7-10 днів. У разі прогресування ДН та лабораторних ознак запалення можуть бути розглянуті вищі дози системних ГКС відповідно до інструкції для медичного застосування.

Застереження: контролюйте рівень глюкози незалежно від того, чи відомо про наявність у пацієнта ЦД;

5) спеціальна профілактика та лікування ГРДС (детальніше — див. пункт 6 частини ІІІ);

6) запобігання подальшому фіброзу легень;

7) за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування антибактеріальних або противірусних засобів відповідно до локальної епідеміології.

Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (*Aspergillus*).

Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями):

1) розгляньте призначення тоцилізумабу.

Показання до призначення тоцилізумабу: інтерстиціальна пневмонія з гострою ДН, прогресуюча ДН, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів. Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів із тяжким COVID-19. Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими рівнями С-реактивного білка.

Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії ГКС в пацієнтів, в яких розвивається швидка декомпенсація дихання:

- пацієнти, що перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше 24 год;
- пацієнти зі швидко зростаючими потребами в кисні, що потребують неінвазивної механічної

вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком, та в яких рівень С-реактивного білка в 5 разів вище від верхнього референсного значення.

У разі прогресування захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня після появи клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні). Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії одноразово. Загальна доза не має перевищувати 800 мг. Тоцилізумаб потрібно розводити у 100 мл 0,9% натрію хлориду і вводити впродовж години. Уведення другої дози не має розглядатися, ураховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі.

Оскільки тоцилізумаб пригнічує вироблення С-реактивного білка, зменшення його рівня не варто використовувати як ознаку клінічного поліпшення.

Протипоказання до призначення тоцилізумабу:

- рівень АСТ/АЛТ уп'ятеро вище норми;
- кількість нейтрофілів <50 000;
- сепсис, спричинений не SARS-CoV-2;
- рівень прокальцитоніну, підвищений більш як удвічі;
- наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію.

Не дозволено застосування тоцилізумабу поза межами стаціонару.

2) Розгляньте призначення 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів із тяжкою пневмонією, що спричинена коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19.

У хворих із критичним перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та ДН, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівнів феритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення), розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг 1 раз на добу протягом 2 діб після погіршення стану (курсова доза 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла). Кратність інфузій та швидкість введення визначає лікар залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії.

Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо в пацієнтів із надлишковою масою тіла.

Застереження: унаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Чинники ризику: ожиріння, атеросклероз в анамнезі, порушення серцевого викиду, АГ, ЦД із наявністю в анамнезі захворювання судин і випадків тромбозу, пацієнти з набутою або спадковою тромбофілією, пацієнти з тяжкою гіповолемією, пацієнти із захворюваннями, які підвищують в'язкість крові, літній вік, тривала іммобілізація, стани гіперкоагуляції, венозний або артеріальний тромбоз в анамнезі, застосування естрогенів, використання постійних центральних катетерів у судинах, підвищена в'язкість крові та ризик серцево-судинних захворювань. Тромбоз може виникнути навіть у разі відсутності відомих чинників ризику.

Потрібно здійснити загальну оцінку в'язкості крові в пацієнтів із ризиком підвищеної в'язкості, у тому числі пов'язану з кріоглобулінами, хіломікронемією голодування / помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гаммапатією.

У пацієнтів із ризиком виникнення тромбозу практикують введення препаратів імуноглобуліну в мінімальних дозах і з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату треба переконатися в належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів із ризиком виникнення підвищеної в'язкості необхідно здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові.

Рекомендації для лікування пацієнтів дитячого віку з підозрою або лабораторно підтвердженим COVID-19, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання

2. Терапія моноклональними антитілами в пацієнтів від 18 років із COVID-19

3. Антикоагулянтна терапія в пацієнтів із COVID-19

У більшості хворих на COVID-19 є підвищена схильність до тромбоутворення в системі мікроциркуляції

Продовження на стор. 24.

Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

Продовження. Початок на стор. 22.

та в магістальних судинах унаслідок значної стимуляції імунізапальних і протромбогенних процесів.НМГ є препаратами вибору для фармакологічної тромбoproфілактики у пацієнтів, які мають чинники високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень, за винятком осіб із вираженою дисфункцією нирок (для яких нефракціонований гепарин (НФГ) може розглядатися на основі ретельної оцінки ризик/користь) та в пацієнтів із гепарин-індукованою тромбоцитопенією в анамнезі. У таких пацієнтів фондапаринукс (2,5 мг 1 раз підшкірно) розглядають як альтернативне лікування.

Рекомендовано використовувати два різні схематичні алгоритми:

- 1) АКТ госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після виписки;
- 2) АКТ в негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19.

3.1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після їх виписки

Це призначення є корисним для більшості пацієнтів, проте в пацієнтів із високим ризиком кровотечі (наприклад, за низького рівня тромбоцитів, недавніх великих кровотеч, гемодіалізу тощо) ризику та переваги тромбoproфілактики треба зважувати в індивідуальному порядку.

При надходженні пацієнта в заклад охорони здоров'я

Необхідно врахувати можливість венозних тромбоемболій при діагностиці та протягом усього періоду госпіталізації, а для пацієнтів із високим ризиком венозної тромбоемболії (ВТЕ) – протягом 4–6 тиж після виписки з лікарні.

Пацієнтам із раніше призначеною терапевтичною АКТ треба продовжувати її отримувати. Перехід на терапевтичну дозу НМГ замість пероральної АКТ (антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти – ППАК) показаний усім хворим.

Госпіталізованим пацієнтам, які не мають показань до АКТ, але потребують проведення оксигенотерапії, показано призначення профілактичної АКТ НМГ. За даними останніх досліджень, у хворих із низьким ризиком кровотеч і які не потребують органопідтримувальної терапії (високо потоковий кисень, інвазивна та неінвазивна ШВЛ, ізотропна терапія) потрібно розглянути використання терапевтичних доз НМГ. В окремих випадках у відділеннях, які мають досвід застосування, можливо розглянути тривале інфузійне введення стандартного гепарину (під контролем активованого часткового тромбoplastинового часу – АЧТЧ).

У разі госпіталізації пацієнтів із тяжким перебігом хвороби у відділення реанімації та інтенсивної терапії використовують профілактичні або проміжні (високі) профілактичні дози НМГ. Терапевтичні дози у таких хворих не мають клінічних переваг і збільшують ризик великих кровотеч.Використання ППАК у госпіталізованих хворих не рекомендовано.

Режим антикоагулянтної терапії в пацієнтів із попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії

У пацієнтів із попереднім показанням до терапевтичної АКТ (наприклад, фібриляція передсердь, ВТЕ, штучний клапан серця тощо) рекомендовано продовжити парентеральну АКТ в терапевтичній дозі. Рекомендована терапевтична доза НМГ 100 МО анти-Ха/кг двічі на добу.

Антикоагулянтна терапія для тромбoproфілактики в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Пацієнтам, які не перебувають у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), рекомендується профілактична доза еноксапарину 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) 1 раз на добу за умови кліренсу креатиніну (КК) >30 мл/хв. Якщо рівень КК від 15 до 30 мл/хв, дозу НМГ потрібно зменшити вдвічі – 2000 анти-Ха (20 мг; 0,2 мл) 1 раз на добу. У хворих із низьким ризиком кровотеч і високим ризиком розвитку прогресуючого перебігу хвороби в індивідуальному порядку потрібно розглянути призначення терапевтичних доз гепаринів. Для еноксапарину 100 МО анти-Ха/кг (1 мг/кг) двічі на добу, для інфузії стандартного гепарину – 1000 МО/год (під контролем АЧТЧ).

У пацієнтів, які перебувають у ВІТ, рекомендується використовувати стандартні профілактичні дози еноксапарину, а в разі низького ризику кровотеч – високі профілактичні дози НМГ: еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) двічі на добу для пацієнтів із КК >30 мл/хв. У пацієнтів із КК від 15 до 30 мл/хв пропонується використовувати зменшену дозу НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) 1 раз на добу. У разі вираженої ниркової дисфункції (КК <15 мл/хв) пріоритетним є призначення НФГ.

Дозування інших НМГ, які зареєстровані в Україні, а саме надропарину, далтепарину та беміпарину, треба визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

У пацієнтів із високим ризиком кровотечі (наприклад, за низького рівня тромбоцитів, недавніх великих кровотеч, гемодіалізу тощо) ризику та переваги тромбoproфілактики потрібно зважувати в індивідуальному порядку.

Протипоказання до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії

У разі протипоказань до медикаментозної профілактики ВТЕ потрібно застосовувати механічні заходи профілактики (переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок). Крім того, треба розглядати:

- кількість тромбоцитів <50×10⁹/л;
- рівень гемоглобіну крові <80 г/л;
- високий ризик кровотечі за шкалою IMPROVE bleeds (табл. 1) – травма з високим ризиком кровотечі;
- активна кровотеча;
- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- геморагічний інсульт;
- гострий бактеріальний ендокардит;
- нестабільна АГ: систолічний артеріальний тиск (АТ) >180 мм рт. ст. або діастолічний АТ >110 мм рт. ст.;
- печінкова недостатність із МНВ >2,0.

Режим антикоагулянтної терапії для лікування венозної тромбоемболії, пов'язаної з COVID-19

Пацієнтам, в яких розвивається ВТЕ під час госпіталізації з діагнозом COVID-19, рекомендується лікування терапевтичними дозами НМГ (100 МО анти-Ха/кг двічі на добу). У пацієнтів із КК <30 мл/хв треба враховувати терапевтичну регульовану дозу НМГ. Пацієнтам із КК <15 мл/хв рекомендується використовувати НФГ, якщо є достатній досвід його застосування.

D-димер

Не рекомендується регулярно адаптувати режим АКТ на основі рівнів D-димеру. Однак значне підвищення рівня D-димеру може вказувати на високий ризик розвитку ВТЕ і може коригувати рішення стосовно проведення її візуалізації.

Таблиця 1. Шкала IMPROVE Bleed Score для оцінки ризику кровотечі	
Чинники ризику кровотеч	Бали
Виразка шлунка або 12-палої кишки, загострення	4,5
Кровотечі у найближчі 3 міс	4
Кількість тромбоцитів <50 тис/л	4
Вік ≥85 років	3,5
Печінкова недостатність (МНВ >1,5)	2,5
Ниркова дисфункція ШКФ <30 мл/хв/1,73 м ²	2,5
Госпіталізація у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) або невідкладної кардіології	2,5
Ревматичне захворювання	2
Центральний венозний катетер	2
Злоякісне новоутворення	2
Вік 40-84 роки	1,5
Чоловіча стать	1
Ниркова дисфункція ШКФ 30-59 л/хв/1,73м ²	1
Високий ризик кровотеч – понад 7	

Скринінг на венозну тромбоемболію

Систематичний скринінг на ВТЕ з використанням додаткових інструментально-лабораторних методів у пацієнтів із COVID-19 не рекомендується. Але в разі раптового прогресування гіпоксемії (не пропорційний ди-хальному стану і тяжкості пневмонії за даними рентгено-логічного дослідження), раптового падіння АТ, набряку однієї з нижніх кінцівок, гострої правощуночкової не-достатності, виникнення тахікардії, судом у нижніх кін-цівках (особливо вночі) необхідно виключити розвиток венозного тромбозу або емболії.

Візуалізація має бути виконана в усіх випадках із підоз-рою на ВТЕ.

Антикоагулянтна терапія після виписки із закладу охорони здоров'я

Рекомендовано продовжувати АКТ після виписки із за-кладу охорони здоров'я:

- у пацієнтів із попередніми показаннями до терапе-втичної АКТ рекомендується повернутися до початкової пероральної АКТ і режиму її застосування; у разі повер-нення до антагоністів вітаміна К потрібно їх призначати в стаціонарі паралельно з гепаринами до досягнення МНВ від 2 до 3;
- пацієнтам, в яких розвинулася ВТЕ в період госпіта-лізації, рекомендується продовжувати терапію НМГ під амбулаторним контролем. Перехід на оральну терапію, наприклад ППАК, можна розглядати тільки в окремих пацієнтів, які перебувають у задовільному загальному стані. Тривалість терапевтичної АКТ має становити не менше 3 міс (зазвичай);
- у пацієнтів без попередніх показань до терапевтич-ної АКТ, які отримували тромбoproфілактику під час госпіталізації, пропонується продовжити тромбopro-філактику в дозі (для еноксапарину) 4000 анти-Ха МО 1 раз на добу протягом 2 тижнів. За підвищеного ризику за шкалою IMPROVEDD (табл. 2) пропонується роз-ширена тромбoproфілактика протягом 4–6 тиж після виписки. Це продовження тромбoproфілактики по-трібно обговорювати відповідно до балансу ризик-ко-ристь (ризик кровотечі та інші чинники ризику). Перехід на профілактичні дози ППАК поки не має достатньої доказової бази і може розглядатися лише в індивідуаль-ному порядку.

3.2. Антикоагулянтна терапія в негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19

Призначення антикоагулянтів може бути корисним у негоспіталізованих пацієнтів із підвищеним ризиком тромбоутворення. Проте за легкого перебігу хвороби на амбулаторному етапі проведення антитромботичної терапії показано лише у хворих із підвищеним ризиком ВТЕ, що треба оцінювати за шкалою Падуа (табл. 3). У пацієнтів із високим ризиком кровотечі (наприклад, низький рівень тромбоцитів, недавні великі кровотечі, діаліз тощо) ризику та переваги тромбoproфілактики потрібно зважувати в індивідуальному порядку. Як засіб профілактики потрібно віддавати перевагу НМГ енокса-парину в профілактичних дозах. Використання ППАК не рекомендовано через взаємодію препаратів з іншими ЛЗ, які застосовують при COVID-19 (рис.).

Таблиця 2. Шкала IMPROVEDD для оцінки ризику венозних тромбоемболічних подій після виписки зі стаціонару	
Фактор ризику ВТЕ	Бали
ВТЕ в анамнезі	3
Тромбофілія (вроджена або набута)	2
Параліч нижніх кінцівок	2
Злоякісне новоутворення (протягом останніх 5 років)	2
Імобілізація ≥7 діб	1
Госпіталізація у ВРІТ	1
Вік >60 років	1
D-димер ≥2 ВМН	2
Високий ризик – ≥4 бали	

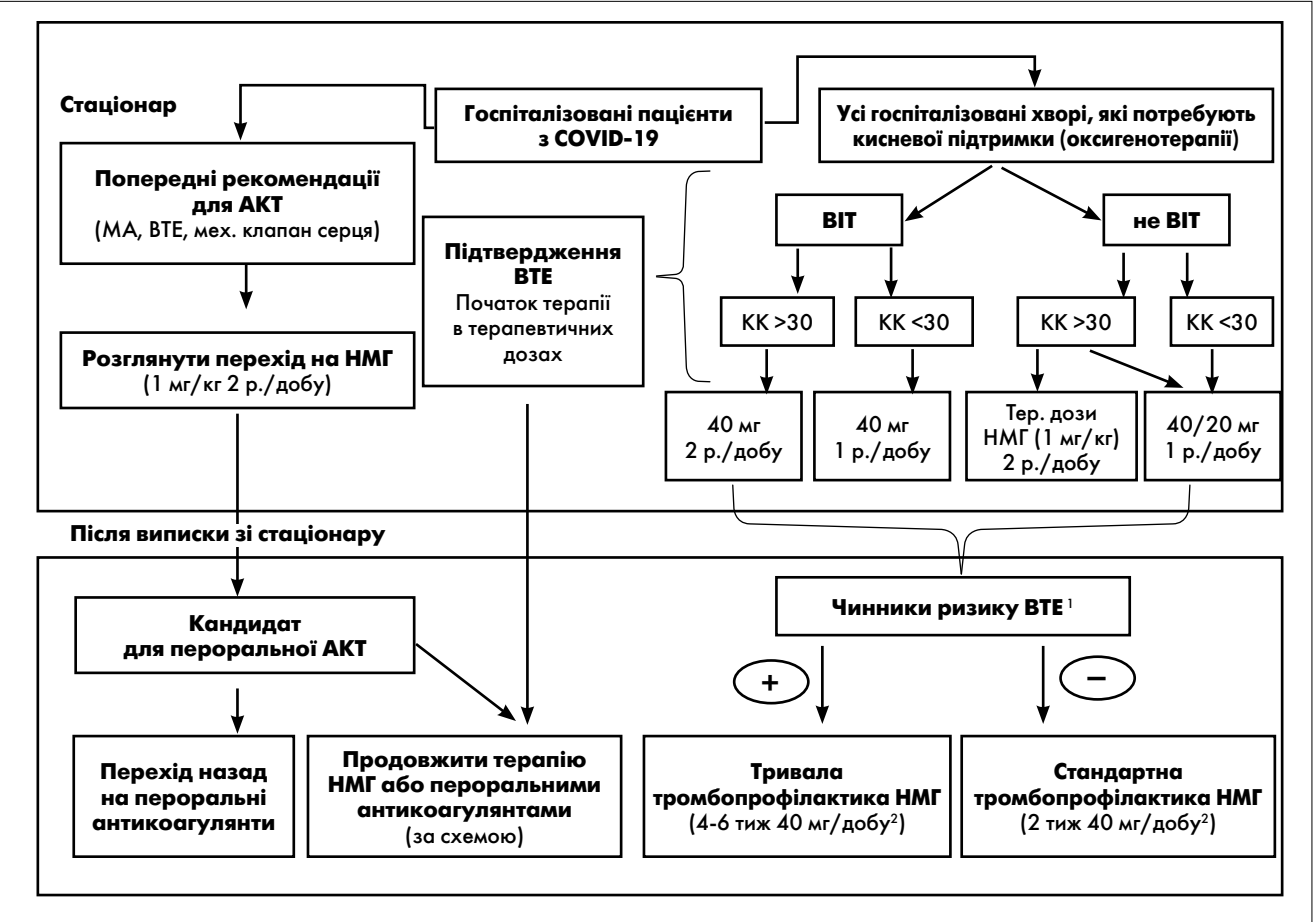


Рис. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 на період госпіталізації та після виписки зі стаціонару (на прикладі застосування еноксапарину)*

Примітки. * – інші НМГ, які зареєстровані в Україні (надропарин, далтепарин і беміпарин), та їхні дози, потрібно призначати відповідно до інструкції для медичного застосування; ¹ – перебування в реанімаційному відділенні, тромбофілія, ожиріння, тривала іммобілізація (>72 год), серцева недостатність, ДН, вік >70 років, особистий або сімейний анамнез ВТЕ, активний перебіг раку і/або велика хірургічна операція за останні 3 міс, >7 балів за шкалою IMPROVEDD; ² – розглянути можливість навчання пацієнтів самостійному парентеральному введенню НМГ; доза визначається функцією нирок; МА – миготлива аритмія (фібриляція передсердь); ВІТ – відділення інтенсивної терапії.

Загальні положення

- Якщо стан пацієнта дозволяє, потрібно стимулювати розширення активності для зниження ризику ВТЕ.
- Знати про ознаки та симптоми ВТЕ.
- У разі підозри на ВТЕ пацієнт має бути направлений на відповідне діагностичне тестування. У період очікування результатів діагностичного тестування можна починати АКТ в терапевтичних дозах, якщо клінічна підозра є великою, а ризик кровотечі – низьким.
- Як критерії оцінки стану хворих потрібно моніторувати у крові рівні D-димеру, фібриногену, тромбоцитів, значення МНВ або протромбінового часу, а також АЧТВ (при використанні терапевтичних доз гепарину).
- Призначення антитромбоцитарної терапії (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель та ін.) для венозної тромбопрофілактики не є рекомендованим.
- У хворих із підвищеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч потрібно використовувати блокатори протонної помпи.

Таблиця 3. Оцінка ризику розвитку ВТЕ за шкалою Падуа	
Чинник ризику	Бали
Активний перебіг онкологічних захворювань (локальні або віддалені метастази і/або хіміотерапія або радіотерапія впродовж останніх 6 міс)	3
ВТЕ в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом ≥3 діб із можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті) через наявні в пацієнта обмеження або за призначенням лікаря	3
Відома тромбофілія (дефекти антитромбіну, протеїну С або S, фактора V Лейден, мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром)	3
Травма і/або операція ≤1 міс назад	2
Вік ≥70 років	1
Серцева і/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне і/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла ≥30 кг/м ²)	1
Застосування гормональної терапії	1
Загальна оцінка чинників ризику (сума балів)	
Сума ≥4 бали вказує на високий ризик ВТЕ та необхідність призначення фармакологічної тромбопрофілактики	

- Якщо НМГ потрібно приймати після виписки зі стаціонару вдома, то можливо розглянути в окремих випадках перехід на ППАК.
- У пацієнтів із підтвердженою SARS-CoV-2-інфекцією, які не мають симптомів або вони незначні, рекомендовано не проводити профілактичну АКТ.
- Тривалість профілактики у негоспіталізованих пацієнтів (якщо постійна АКТ не потрібна) рекомендується протягом 14 днів. Через 14 днів необхідність у пролонгації профілактичного лікування має бути переглянута.
- Пацієнтам, які отримують постійну антикоагулянтну терапію:**
 - в усіх випадках АКТ має бути продовжена;
 - якщо вони приймають антагоністи вітаміну К або ППАК, рекомендовано під час госпіталізації перейти на застосування еноксапарину з відновленням попереднього лікування після виписки;
 - треба проводити контроль функції нирок.

4. Рання підтримувальна терапія за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції

Потрібно ініціювати кисневу терапію починаючи з 5 л/хв та регулювати швидкість потоку до досягнення цільового рівня SpO₂ ≥93% у невагітних дорослих та SpO₂ ≥92-95% у вагітних пацієнток. Діти з екстремними ознаками (утруднене чи відсутнє дихання, ГРДС, центральний ціаноз, шок, кома або судоми) мають отримувати кисневу терапію під час реанімаційних заходів до досягнення SpO₂ ≥94%; в іншому разі цільовий SpO₂ становить ≥90%. Необхідно використовувати контактні заходи безпеки під час роботи із забрудненими кисневими інтерфейсами пацієнтів із COVID-19.

Пацієнтам у тяжкому стані без ознак шоку треба обережно вводити рідини внутрішньовенно (рестриктивна стратегія інфузійної терапії), оскільки швидке введення рідини може погіршити оксигенацію, особливо в умовах обмеженого доступу до механічної вентиляції.

5. Антибактеріальна терапія ко-інфекції та суперінфекції в пацієнтів із COVID-19

Антибактеріальні ЛЗ для системного застосування (АТС J01) не діють на віруси, тому антибактеріальна терапія (АБТ) має бути застосована у хворих на COVID-19 тільки за наявності обґрунтованої підозри на наявність чи підтвердженої бактеріальної ко-інфекції і/або суперінфекції.

Показанням до емпіричної АБТ у хворих на COVID-19 є приєднання бактеріальної ко-інфекції і/або суперінфекції (бактеріальна негоспітальна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, сепсис, септичний шок тощо). Бактеріальну

ко-інфекцію і/або суперінфекцію спостерігають менш ніж у 8-10% пацієнтів із COVID-19. Пацієнти, які перебувають у ВІТ, мають вищу ймовірність бактеріальної ко-інфекції і/або суперінфекції порівняно з пацієнтами інших відділень.

Варто зауважити, що недоцільне застосування антибактеріальних препаратів (АБП) може призвести до розвитку бактеріальної резистентності та інфекції, спричиненої *Clostridioides difficile*.

Рекомендовано:

1. Пацієнтам із підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 із легким перебігом заборонено призначати АБП з профілактичною метою. У переважній більшості випадків призначення АБП амбулаторним пацієнтам є недоцільним.

2. Пацієнтам із підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 із середньотяжким перебігом заборонено призначати АБП без обґрунтованої клінічної підозри або підтвердження наявності бактеріальної інфекції.

3. Пацієнтам із підозрюваним чи підтвердженим COVID-19 із тяжким перебігом призначають АБП за таких умов:

- підозрюваний чи встановлений клінічний діагноз (наприклад, негоспітальна чи госпітальна бактеріальна пневмонія / сепсис);
- оцінка індивідуального ризику розвитку бактеріальної ко-інфекції і/або суперінфекції.

Для прийняття рішення про початок АБТ необхідно враховувати комплекс результатів таких лабораторних та інструментальних методів дослідження:

- загальний аналіз крові;
- бактеріологічне дослідження мокротиння, і/або трахеального аспірату, і/або бронхоальвеолярного лаважу, і/або крові, і/або сечі, і/або ліквору.

Визначення рівня прокальцитоніну є корисним для встановлення бактеріальної інфекції. Надзвичайно високі рівні прокальцитоніну в плазмі крові пацієнтів сильно корелюють зі збільшенням імовірності бактеріальної інфекції, але найбільш прийнятний мінімальний поріг концентрації прокальцитоніну для розрізнення бактеріальної та вірусної інфекції встановлено не було.

Високий рівень С-реактивного білка не має використовуватись як обґрунтування призначення АБТ, оскільки пацієнти з COVID-19 можуть мати високі рівні С-реактивного білка за відсутності бактеріальної інфекції.

Емпіричну АБТ треба розпочинати тільки за наявності комплексної обґрунтованої клінічної підозри на наявність бактеріальної інфекції.

У разі встановлення діагнозу бактеріальної пневмонії необхідно якнайшвидше розпочати АБТ в межах перших 4 годин.

У разі встановлення діагнозу сепсису і/або септичного шоку і/або за наявності критеріїв високого ризику необхідно якнайшвидше розпочати АБТ в межах першої години після встановлення діагнозу.

У разі призначення АБП необхідно враховувати дані локальної чутливості мікроорганізмів у закладі охорони здоров'я.

Потрібно проводити оцінку розпочатої АБТ через 72 год та розпочинати деескалацію (зміна АБП з широким спектром дії на інший АБП, що має вузький спектр дії і/або перехід із комбінованого використання АБП на введення одного антибактеріального препарату), з урахуванням тяжкості загального стану пацієнта і результатів мікробіологічних досліджень.

Вибір АБТ має бути спрямований на етіологічний чинник і, за можливості, передбачати перехід із парентеральної форми введення на пероральну. Тривалість емпіричної АБТ має бути скорочена до мінімально прийнятного терміну (3-7 днів), з наступним призначенням етіологічно спрямованої АБТ після отримання результатів бактеріологічного дослідження та з урахуванням динаміки клінічного стану пацієнта.

Розпочату емпіричну АБТ потрібно припинити за наявності сукупності таких критеріїв:

- 1) якщо через 48-96 год не виявлено ознак бактеріального росту при дослідженні зразків біологічних рідин за умови, що зразки для проведення бактеріологічних досліджень були взяті до початку антибактеріального лікування;
- 2) якщо не було виявлено вогнища бактеріальної інфекції;
- 3) якщо протягом 48-72 год відсутні клінічні ознаки бактеріальної інфекції.

Продовження на стор. 26.

Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

Продовження. Початок на стор. 22.

Антибактеріальні препарати для дорослих пацієнтів Позалікарняна бактеріальна пневмонія

Легкий перебіг. Монотерапія захищеними пеніцилінами (амоксцилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам), або макролідами (азитроміцин, кларитроміцин), або цефалоспоридами II покоління (цефуроксим).

Середньотяжкий перебіг. Амоксцилін/клавуланат + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин). Цефалоспорины II-III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин).

У разі алергії на бета-лактами: респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин).

Тяжкий перебіг. Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин).

Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоридами III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам).

Застереження при застосуванні

Під час терапії фторхінолонами є підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль, зокрема в пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, трансплантацією органів та пацієнтів, які одночасно отримують ГКС. Тому потрібно уникати одночасного застосування ГКС. За появи перших симптомів тендиніту (хворобливий набряк, запалення) треба припинити лікування фторхінолонами, забезпечити спокій ураженої(-им) кінцівки(-кам) та негайно звернутися до лікаря-ортопеда-травматолога (за відсутності — хірурга) для отримання консультації. ГКС не можна застосовувати, якщо з'являються ознаки тендинопатії.

У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з АБП, у тому числі з фторхінолонами, макролідами та деякими цефалоспоридами, зазначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Чинниками ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік і загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника МНВ. Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності потрібно провести належне коригування дози перорального коагулянта.

Нозокоміальна пневмонія

Рання госпітальна пневмонія. Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин).

Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоридами III покоління.

Пізня госпітальна пневмонія. При пізній госпітальній пневмонії, якщо антибіотики призначають емпірично, перш за все необхідно враховувати епідемічну ситуацію у відділенні (яка мікрофлора переважає та до яких антибіотиків вона чутлива).

Треба враховувати результати бактеріоскопії (грам+, грам-). Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин). Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспоридами III покоління.

За необхідності розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам) або піперацилін/тазобактам.

За наявності полірезистентної мікрофлори необхідно застосовувати 2, або навіть 3 АБП, карбапенеми (меропенем) або тайгедиклін, особливо за умови тяжкого перебігу хвороби.

За умови поширення грампозитивної полірезистентної мікрофлори (MRSA) необхідно призначати ванкоміцин

або лінезолід. Карбапенеми треба використовувати емпірично тільки у ВІТ (за рідкісним виключенням — в інших відділеннях, виключно комісійно та з обґрунтуванням) у хворих із тяжким перебігом захворювання.

Не варто емпірично застосовувати коломіцин, внутрішньовенний фосфоміцин.

Контроль (оцінку ефективності) призначеної АБТ потрібно проводити кожні 72 години.

За умови погіршення стану пацієнта і/або неефективної АБТ двома антибіотиками, один з яких належить до карбапенемів або з резистентністю збудника до карбапенемів, підтвердженою даними мікробіологічних посівів, у разі обґрунтованої підозри або підтвердженої інфекції, спричиненої:

- *Enterobacterales*, розгляньте можливість призначення цефтазидиму + авібактаму;

- *Pseudomonas aeruginosa*, розгляньте можливість призначення цефтазидиму + авібактаму;

- за наявності металобеталактамаз у *Pseudomonas aeruginosa* — комбінації препаратів: цефтазидим + авібактам із Поліміксином В або Поліміксином Е. За наявності Поліміксину В та Е потрібно віддати перевагу Поліміксину В. Для визначення чутливості до Поліміксину В та Е не можна використовувати диско-дифузійний метод за даними EUCAST. Результати цього тесту не розмежовують чутливі та резистентні до поліміксинів культури. Регулярно необхідно оцінювати можливість зменшення інтенсивності АБТ, тобто переходити на антибіотики менш широкого спектра, а також враховувати можливість переходу з внутрішньовенного на пероральний шлях введення антибактеріального засобу.

6. Гострий респіраторний дистрес-синдром і гіпоксемічна дихальна недостатність у хворих на COVID-19

У хворого на COVID-19 може продовжуватися порушення дихання або гіпоксемія, навіть коли кисень подається через маску для обличчя з резервуарним мішком (швидкість потоку 10-15 л/хв, що зазвичай є мінімальним потоком, необхідним для підтримки інфляції мішка; FiO_2 0,60-0,95). Гіпоксемічна ДН при ГРДС зазвичай є наслідком невідповідності внутрішньолегенової вентиляції та перфузії або шунту і потребує механічної вентиляції.

Подача кисню через ніс із високим потоком (НКВП) або неінвазивна вентиляція (НІВ) застосовується лише в деяких пацієнтів із гіпоксемічною ДН. Пацієнти, які отримували НІВ, мають високий ризик неефективності лікування. Пацієнтів, які отримували НКВП або НІВ, необхідно ретельно спостерігати стосовно погіршення клінічного стану.

Системи НКВП можуть подавати 60 л/хв потоку газу і FiO_2 до 1,0; педіатричні схеми зазвичай працюють лише до 15 л/хв, і багатьом дітям потрібен контур для дорослих, щоб забезпечити достатній потік. Порівняно зі стандартною терапією киснем НКВП зменшує потребу в інтубації. Пацієнти з гіперкапнією (загострення обструктивної хвороби легень, кардіогенний набряк легень), гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану зазвичай не отримують НКВП, хоча нові дані припускають, що НКВП може бути безпечним для пацієнтів із легкою та помірною гіперкапнією.

Пацієнти, які отримують НКВП, мають перебувати в контрольованих умовах із досвідченим медичним персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не поліпшиться після короткого випробування (приблизно однієї години). При цьому треба враховувати, що доказових рекомендацій щодо НКВП немає, а повідомлення про НКВП у пацієнтів із близькосхідним коронавірусним респіраторним синдромом обмежені. Пацієнти, які отримують НІВ, мають перебувати в контрольованих умовах і з досвідченим персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не поліпшиться після короткого випробування (приблизно однієї години).

Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану не мають отримувати НІВ. Останні публікації припускають, що новіші системи НКВП та НІВ з герметичним інтерфейсом не створюють широкої дисперсії повітря, що

видихається, і тому вони мають бути пов'язані з низьким ризиком передавання інфекції через повітря. Інтубація проводиться навченим і досвідченим лікарем із дотриманням повітряних заходів безпеки.

Пацієнти з ГРДС, особливо маленькі діти, або ті, хто страждає на ожиріння, або вагітні можуть мати швидкі втрати кислотно-основного балансу під час інтубації.

Критерії для переходу на ШВЛ: показаннями для інтубації та переведення на ШВЛ є рефрактерна до НІВ або НКВП гіпоксемія $\text{SpO}_2 < 85\%$, порушення свідомості, психомоторне збудження, тахіпноє > 45 дихань/хв із залученням допоміжних м'язів вдиху. Попередню оксигенацію $100\% \text{ FiO}_2$ протягом 5 хв проводять за допомогою маски для обличчя з мішком із резервуаром, клапанною маскою, НКВП або НІВ.

Швидка інтубація є доцільною після оцінки дихальних шляхів, яка не виявляє ознак утрудненої інтубації.

Механічну вентиляцію в дорослих пацієнтів із ДН треба здійснювати, використовуючи менший об'єм вдиху (4-8 мл/кг ідеальної маси тіла (PBW) та нижчий тиск вдиху (плато тиск < 30 см H_2O), ПТКВ 8-12 см водяного стовпчика. Початковий об'єм вдиху становить 6 мл/кг PBW; об'єм вдиху до 8 мл/кг PBW дозволений, якщо виникають небажані побічні ефекти (наприклад, дисинхронія, $\text{pH} < 7,15$).

Гіперкапнія дозволена, якщо досягається мета — рівень $\text{pH} 7,30-7,45$. Для забезпечення синхронізації з апаратом ШВЛ і досягнення цільових об'ємних показників може знадобитися застосування глибокої седатії.

Пацієнтам із вираженим ГРДС рекомендується вентиляція легень у положенні на животі протягом > 12 год на день, змінюючи положення тіла кожні 3-4 години. Застосування вентиляції в положенні на животі рекомендується для дорослих і дітей із тяжким ГРДС, але безпечно її виконання можливе виключно за наявності необхідних людських ресурсів та досвіду.

У хворих на ГРДС без гіпоперфузії тканин використовується поміркована рестриктивна стратегія внутрішньовенних інфузій, головний ефект якої полягає в скороченні тривалості вентиляції.

Пацієнтам із помірним і тяжким ГРДС пропонується вищий РЕЕР замість нижчого РЕЕР. Титрування РЕЕР потребує врахування переваг (зменшення ателектазів та поліпшення стану альвеол) проти ризиків (кінцеве перенапруження вдиху, що призводить до ураження легень і більшого опору легеневої судини). Титрування РЕЕР на основі FiO_2 , необхідного для підтримання SpO_2 , треба проводити за доступними таблицями.

Моніторинг пацієнтів здійснюють із метою виявлення осіб, які реагують на первинне застосування вищого РЕЕР або іншого протоколу рекрутмент маневру, та пропонують припинити ці втручання в осіб, що не реагують. У пацієнтів із середньотяжким ГРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 38,5 °C, частота серцевих скорочень < 150) нервово-м'язову блокаду шляхом безперервної інфузії не варто застосовувати рутинно. Постійна нервово-м'язова блокада може бути розглянута в пацієнтів із ГРДС у певних ситуаціях: виражена десинхронізація з респіратором, незважаючи на седатію, таким чином, що обмеження припливного обсягу не може бути надійно досягнуто; за рефрактерної гіпоксемії або гіперкапнії.

Уникайте відключення пацієнта від ШВЛ, що призводить до втрати РЕЕР та ателектазу. Використовуйте вбудовані катетери для відсмоктування секрету дихальних шляхів і затискання ендотрахеальної трубки, коли потрібно відключення (наприклад, переведення на транспортну вентиляцію).

7. Сепсис і септичний шок у хворих на COVID-19

8. Використання реконвалесцентної плазми, яка містить високі титри нейтралізуючих антитіл класу IgG проти SAS-CoV-2

9. Мультисистемний запальний синдром при COVID-19

Текст подано у скороченні.

Текст адаптовано і уніфіковано згідно зі стандартами тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст протоколу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/05/protokol-covid2023.pdf>



Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](#)



[t.me/HealthUAcom](#)



[@healthUAcom](#)





НІКСАР®

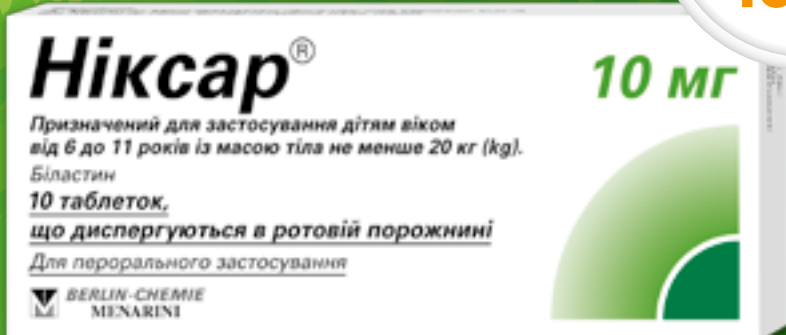
Біластин — неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+, 2, ++}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



1
таблетка
НА ДОБУ
10 мг¹

1
таблетка
НА ДОБУ
20 мг²



ВІД 6 ДО 11 РОКІВ¹



З 12 РОКІВ²

Біластин 1 раз на добу для дітей (10 мг^{1,+}),
підлітків та дорослих (20 мг^{2,++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я, Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з такою ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг: 10 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. В'їзний дії Пиле, 67100 Л'Акваїла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01.

Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг: 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** В'їзний дії Пиле, 67100 Л'Акваїла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджений Наказом МОЗ від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01.
* для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу. ** для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу.

UA_NIX-012-2023_V1_Print. Затверджено 26.05.2023

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні:
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**